TARTU

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

V.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1890.

DER

PHARMAKOLOGISCHEN SECTION

DES

ZEHNTEN INTERNATIONALEN MEDICINISCHEN CONGRESSES ZU BERLIN

GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

~~100935~~
33136

Inhaltsverzeichniss.

Seite

I. Ueber die Wirkungen des Urans von Jacob Woroschilsky.

II. Ueber die Wirkungen des Wolframs von Jacob Bernstein-Kohan.

III. Ueber die Wirkungen der Urechites suberecta von Michael Minkiewicz.

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

I.

Ueber die Wirkung des Urans.

Von

Jacob Woroschilsky aus Odessa.

I. Historisches.

Es war 1889 gerade 100 Jahre her, seit der Berliner Chemiker Martin Heinrich Klaproth[1]) in der böhmischen Pechblende das Uran entdeckt hat. Ausser in dem genannten Erz wurde es ferner in Sachsen und Böhmen im Uranglimmer, Uranocker und Uranvitriol gefunden. Im Jahre 1841 ist es von dem soeben verstorbenen Eug. M. Peligot rein dargestellt worden als ein grauweisses, an der Luft anlaufendes Metall von 18,4 specifischem Gewicht, welches in starker Glühhitze schmilzt und an der Luft, in Pulverform erhitzt, unter starkem Funkensprühen verbrennt. Sein Atomgewicht beträgt 239,0. Nach Lothar Meyer und Mendelejew gehört es in die von Chrom, Molybdän und Wolfram gebildete Gruppe des periodischen Systems. Es bildet ähnlich den Chromverbindungen Oxydulsalze, Oxydsalze, uransaure Salze, Uranate genannt, und Doppelsalze. Einige Salze des Urans fanden schon längst ihre Verwerthung in der Technik, besonders bei der Glasfabrication, und werden in der letzten Zeit auch in der Photographie angewandt.

Es fehlte auch nicht im Laufe der Zeit an pharmakologischen Studien über unser Metall. Der erste, welcher mit Uransalzen an Thieren experimentirte, war Johann Friedrich Gmelin[2]) im Jahre 1824. Er verabreichte nach L. Lewin[3]) seinen Versuchsthieren in-

---

[1]) In demselben Jahre entdeckte Klaproth auch die Zirkonerde. Die Stätte, an welcher er diese beiden, sowie andere wichtige Entdeckungen gemacht hat, ist noch jetzt erhalten; es ist das von Prof. A. W. v. Hofmann bewohnte Haus Dorotheenstrasse Nr. 10. Ernst v. Meyer giebt in seiner Geschichte der Chemie (p. 322) wohl irrthümlich 1798 als Entdeckungsjahr des Urans an.

[2]) Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians etc. Tübingen 1824. Diese interessante Schrift war in Dorpat leider nicht zu beschaffen.

[3]) Lehrbuch der Toxikologie, 1885, p. 162.

nerlich salzsaures, schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd, und gelangte zu folgenden Resultaten: 2,0 g salzsaures Uranoxyd bewirkten bei einem Kaninchen den Tod, und die Section erwies eine Magenentzündung, sowie viele Blutaustritte in den Geweben. 0,3—0,9 g Uranoxydsulfat erwiesen sich dagegen beim Hunde ganz ohne Wirkung. 3,2 g Uranoxydnitrat endlich erzeugten nur öfteres Erbrechen. Nach Husemann[1]) sah ferner Gmelin nach Verabreichung von 0,9 bis 3,6 g Uranchlorür nur leichtes Erbrechen.

Chittenden aber, der die neuesten, unten noch zu besprechenden Studien mit Uransalzen machte, betont am Anfange seiner Arbeit, dass Gmelin nur mit Uranoxydnitrat experimentirte; nach der Angabe von Chittenden fand Gmelin, dass 0,9 g dieses Salzes per os von keiner Wirkung war; dass 3,75 g per os nur Erbrechen nach mehr als 1 Stunde erzeugte; dass 2,04 g per os ein Kaninchen in 52 Stunden (durch Herzlähmung) tödtete und endlich 0,18 g Uranoxydnitrat, in die Jugularis eines Kaninchens injicirt, den sofortigen Tod zur Folge hatte. Wenn die Angaben über Gmelin's Versuche aber auch ein wenig von einander abweichen, ersehen wir doch aus denselben, dass dieser Autor relativ grosse Dosen fast wirkungslos fand.

Eine zweite, viel interessantere physiologische Arbeit über Uran lieferte Leconte[2]) im Jahre 1851. Auch diese Schrift war leider in Dorpat nicht zu haben, und wir mussten uns daher mit den in Canstatt's[3]) Jahresberichten und Schmidt's[4]) Jahrbüchern gefundenen diesbezüglichen Referaten begnügen. Beide Referate stimmen völlig überein und enthalten im Wesentlichen Folgendes. Leconte verabreichte Hunden innerlich Uranoxydnitrat in einmaligen Dosen und fand, dass 1,0 g, ja schon 0,5 g dieses Salzes in wenigen Tagen den Tod zur Folge hatten. Grössere Hunde bekamen nach etwa 2 Stunden Erbrechen, welches Leconte auf eine Reizung der Magenschleimhaut und auf „Aufhebung der Chymification" zurückführt. Als das hervorragendste Symptom der Vergiftung hebt er jedoch hervor das Auftreten von viel Zucker im Harn in den 2 oder 3 ersten Tagen, worauf eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen und gleichzeitige Stuhlverstopfung folgte. Pathologisch-anatomisch constatirte er eine sehr starke Füllung des rechten Herzens, der Lungenarterien, der grossen Hohlvenen, sowie viele kleine seröse und blutige Ergüsse in verschiedenen Geweben. Leconte will den gesammten Symptomencomplex in der Weise erklären, dass das Uran eine Contraction der Lungengefässe bewirke, wodurch die Communication zwischen Lungenarterien und Lungenvenen sehr stark erschwert werden soll. Diese Circulationsstörung führe nach sich eine sehr erhebliche Stauung im Gebiete des rechten Herzens, sowie der grossen Hohlvenen, und mit dieser venösen Stauung bringt er die serösen und blutigen Ergüsse, die er bei der Section consta-

---

[1]) Th. und A. Husemann, Handb. der Toxikologie, 1862, p. 939.

[2]) Résumé des experiences sur l'azotate d'uranium. Gaz. méd. de Paris 1854, Nr. 13, p. 196; Gaz. des Hôp. 184, Nr. 40.

[3]) Canstatt's Jahresberichte über die Fortschritte der gesammten Medicin 1854, Bd. 5, p. 108.

[4]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, 1854, Bd. 83, p. 22.

tirte, in Zusammenhang. Die venöse Stauung bedinge auch den Tod entweder durch die daraus resultirenden inneren Blutungen oder, wenn die Gefässwände stark genug sind, um „die enorme Pressung auszuhalten", durch Asphyxie. Auch das Auftreten von Zucker im Harn stellt er in Abhängigkeit von diesen venösen Stauungen und den begleitenden Respirationsstörungen. Durch letztere werde die normal im Organismus vor sich gehende Zerstörung des Zuckers stark behindert, und der Zucker erscheine daher unverändert im Harn. Gegen diese Erklärung der Glycosurie erhebt der Referent der Canstatt's Jahresberichte, der bekannte (ältere) C. Falck, Widerspruch, indem er sich auf die Untersuchungsergebnisse von Frerichs und Städeler stützt. Letztere Forscher haben die Frage über den Zusammenhang[1]) von Respirationsstörungen mit dem Auftreten von Zucker im Harn experimentell geprüft und fanden, dass bei Respirationsstörungen im Harn wohl eine Substanz auftritt, die CuO reducirt, dass diese Substanz aber durchaus kein Zucker, sondern Allantoin sei. Die Stuhlverstopfung seiner Versuchsthiere erklärt Leconte als eine Lähmung der Darmmusculatur durch das Uran, und die im späteren Verlauf der Vergiftung auftretende Anurie bezieht er zum Theil auf directe Einwirkung der Uransalze auf die Nieren, zum Theil auch darauf, dass den Nieren im Höhestadium der Vergiftung kein Blut mehr zugeführt werde. Hiermit schliesst Leconte seine werthvolle Arbeit, ohne jedoch des etwaigen Auftretens von nervösen Erscheinungen nach der Uranvergiftung Erwähnung zu thun, ohne Angaben über die Gewichtsverhältnisse der Thiere vor und nach der Vergiftung zu bringen und ohne nähere Beschreibung der Nierenveränderungen.

Die nächstfolgende experimentelle Arbeit über die Wirkung der Uransalze lieferte 1867 Rabuteau[2]). Dieser Forscher gelangte zu ganz entgegengesetzten Resultaten als Leconte. Leider berichtet er aber nur über einen einzigen Versuch, und scheint nur auf Grundlage dieses einen seine Schlüsse zu ziehen. Er verabreichte einem Hunde per os in steigenden Dosen im Laufe von 3 Tagen im Ganzen 3,75 g essigsauren Uranoxyd. Der Hund erbrach regelmässig 1¼ Stunde nach jeder Application wässerige Flüssigkeit. In den ersten 3 bis 4 Tagen war sonst nichts Auffallendes an ihm zu bemerken. Dann aber trat Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit bis zur vollständigen Nahrungsverweigerung, reichlicher schleimiger Durchfall und grosser Durst auf. Die Athmung wurde ein wenig ausgiebiger und etwas frequenter. Diese Erscheinungen dauerten in gleicher Weise fort, bis endlich am 10. Tage der Tod eintrat. Rabuteau untersuchte jeden Tag den Harn auf das sorgfältigste, fand aber darin kein einziges Mal Zucker oder Eiweiss. Bei der Obduction constatirte er eine sehr erhebliche Stauung im rechten Herzen und in den grossen venösen Gefässen, zahlreiche Ecchymosen im grossen Netz und im Mesenterium, ausgedehnte Blutungen in der Magenschleimhaut, mässigen Blutreichthum der Nieren und Leersein der Blase. Er versuchte auch

[1]) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin, Bd. 85, p. 146.
[2]) Éléments de Toxicologie et de médecine légale par A. Rabuteau. Paris. Deuxième Edition, p. 849.

das Uran im Harn und in der Galle nachzuweisen; die Harnuntersuchung fiel aber negativ aus. In der Galle dagegen gelang es ihm wohl, Spuren von Uran nachzuweisen.

Im Edinburgh Medical and Surgical Journal Vol. **15**, p. 867 erwähnt ein gewisser Hughes eine Arbeit über Uran von Edward Blake. Dieser soll an 3 Menschen und 19 Thieren experimentirt und in Uebereinstimmung mit Rabuteau in keinem dieser Fälle Zuckerausscheidung beobachtet haben[1]). Leider war es mir unmöglich, die betreffende Arbeit oder auch nur ein genaueres Referat darüber in die Hände zu bekommen, so dass ich mich auf die blosse Erwähnung der Thatsache beschränken muss.

Die Leconte'schen Versuchsergebnisse gaben der homöopathischen Schule Veranlassung, die Lehre aufzustellen, dass Uran ein specifisches Mittel gegen Diabetes sei. Uebrigens erwähnt auch Hughes[2]) mehrere Fälle von Diabetes, die durch geringe Dosen von Uranoxydnitrat von 0,01—0,02 g täglich geheilt worden sein sollen. Einen dieser Fälle finden wir in Schmidt's Jahrbüchern (1875, Bd. **168**, p. 102) beschrieben als eine Beobachtung von Dr. R. J. Carey[3]). Es betraf eine 17jährige poliklinische Patientin, die nach Angabe Carey's ein ausgeprägtes Symptomenbild von Diabetes repräsentirt haben soll. Leider ist aber ein genauer Status praesens nicht geschildert. Carey verordnete ihr 3 Mal täglich eine wässerige Lösung von 0,01 g salpetersauren Uranoxyds und steigerte die Dose allmählig bis 0,02 g. Nach 14 Tagen kehrte die Patientin in angeblich völlig gesundem Zustande zurück. Nur eine geringe Muskelschwäche war noch vorhanden, und der Harn enthielt nur eine Spur Zucker und war von 1,021 specifischem Gewicht. Nachdem Patientin wieder längere Zeit weggeblieben war, erschien sie noch einmal bei Carey wegen einer geringen Erkältung, und er constatirte auch jetzt das Fehlen jeglicher Spur von Diabetes.

In den letzten Jahren erschienen endlich noch einige sehr werthvolle Arbeiten über das verschiedene Verhalten des Urans in rein chemischer, physiologisch-chemischer und pharmakologischer Beziehung. Ich erlaube mir, den Inhalt derselben in Kürze hier wiederzugeben.

Im Jahre 1885 publicirte Kowalewsky in der Zeitschrift für analytische Chemie Jahrg. **24**, S. 551—556 seine Resultate über die Untersuchung des essigsauren Uranoxyds als Reagens auf Eiweiss. Er fand, dass das genannte Salz eine bedeutend schärfere Reaction auf Eiweiss giebt als Essigsäure und Ferrocyankalium. Die Reaction sei auch viel prägnanter als die Farbenreaction auf Eiweiss mit Natronlauge und schwefelsaurem Kupfer. Kowalewsky meint daher mit Recht, dass das essigsaure Uranoxyd eines der feinsten Reagentien auf Eiweiss sei; es werde nur übertroffen von der Trichloressigsäure, die nach den Untersuchungen von Dr. Grosßstern und Prof. Fudakowsky[4]), welche auch Kowalewsky bestätigt, den

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. von Kühne und Voit, Bd. **25**, 1889, Heft 4, p. 513.
[2]) Lancet 13 june 1874; citirt nach Zeitschrift für Biologie l. c.
[3]) A case of diabetes mellitus. Lancet 1874, Vol. **1**, Nr. 24, June, p. 835.
[4]) Arbeiten aus dem medicin. Laboratorium der Warschauer Universität. Herausgeg. unter der Redaction von Prof. Nawrocky, 1878, 4. Heft. Russisch.

ersten Platz unter den Eiweissproben einnimmt. Wird jedoch der Uraneiweissniederschlag längere Zeit auf dem Filter gewaschen, so löst er sich spurenweise auf. Kowalewsky empfiehlt daher zur vollständigen Ausfällung des Eiweisses, einen kleinen Ueberschuss des Uransalzes zu nehmen, der das Auflösen des Niederschlags in Wasser verhindert. Zum Auswaschen des Niederschlags ist ausserdem Spiritus viel geeigneter. Kowalewsky erhielt ferner mit essigsaurem Uranoxyd einen Niederschlag nicht nur im Blutserum und Eiereiweiss, sondern auch in der Pericardiallymphe, im Humor aqueus, dem Filtrat des Corpus vitreum und der aus der Linse ausgepressten Flüssigkeit. Das Uran präcipitirt demnach also auch Globuline. Verdünnte Salpetersäure löst den durch essigsaures Uranoxyd bewirkten Eiweissniederschlag auf. Concentrirte Salpetersäure dagegen ruft in dieser Lösung sofort eine Trübung hervor, welche die bekannte charakteristische Reaction auf Albuminstoffe darstellt. Trotz der Eigenschaft, ein überaus feines Reagens auf Eiweiss zu sein, kann aber das essigsaure Uran nicht angewandt werden zur Eiweissbestimmung des Harns, oder wenigstens nicht direct, da es ja auch die Phosphate mitreisst, welche in jedem Harn in grosser Menge vorhanden sind.

Einige Jahre nach Kowalewsky veröffentlichten R. H. Chittenden und Henry H. Whitehouse[1]) ihre Resultate über die Untersuchung des Niederschlags, den Uranylnitrat in Eieralbuminlösung bewirkt. Sie fanden in dem Niederschlag 5,17—5,78 % Asche, welche aber im Wesentlichen aus U_3O_8 bestand, entsprechend im Mittel 4,6 % Uran. Die Resultate von Chittenden und Whitehouse stimmen zwar nicht mit denen von Kowalewsky überein, aber sie stimmen unter einander so gut, dass sie an Glaubwürdigkeit gewinnen. Jedenfalls zeigen sie, dass Uranylalbuminat eine constante Zusammensetzung hat, für welche sich die Formel berechnen lässt $(C_{72}H_{112}N_{18}SO_{22})_8 + U - H_6$. Diese Verbindung verlangt 4,73 % Uran. Sie untersuchten ferner den Niederschlag, welcher hervorgerufen wird durch Uranylnitrat in Myosinlösungen. Das Myosin stellten sie dar aus mit Wasser ausgewaschenem Rindfleisch durch Extraction mit 15%iger Salmiaklösung und Dialyse des Extracts. Zur Ausfällung der Metallverbindung diente eine Lösung von Myosin in 5%igem Salmiak. Das Uranylnitrat lieferte Fällungen mit 6,51 bis 9,24 % Uran, im Mittel mit 7,49 %.

Im Verein mit M. T. Hutchinson studirte Chittenden den Einfluss der Uransalze auf die amylolytische Wirkung des Speichels und die proteolytische Wirkung des Pepsin und Trypsin [2]). Sie fanden,

---

[1]) On some metallic compounds of albumin and myosin. Studies from the Laboratory of physiological chemistry, Sheffield school of Yale University **2**, 1887, p. 95. Referirt im Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, Bd. **17**, p. 12. Das Original dieser, sowie anderer Arbeiten über Uran war Prof. Chittenden so freundlich, zum Zweck meiner Arbeiten (später) einzusenden, wofür ihm hiermit bestens gedankt wird. (Die genannten Arbeiten sind Abdrücke aus den Transactions of the Connecticut Academy, sind aber gesondert in Buchform bei Tuttle, Morehouse & Taylor in New Haven 1887—1889 gedruckt und bilden einen stattlichen Band, der dem Laboratorium von Chittenden alle Ehre macht.)

[2]) Ibidem Vol **2**, 1887, p. 55. Referat in Maly's Jahresbericht der Thierchemie Bd. **17**, p. 475.

dass fast alle Uransalze (einfache wie Doppelsalze) einen mehr oder weniger ausgesprochenen hemmenden Einfluss auf die amylolytischen und proteolytischen Processe haben. Beim Ptyalin genügten schon 0,01 %ige Urannitratlösungen, um dessen Wirkung zu vermindern, während bei der Pepsin-Salzsäure und der alkalischen Trypsinlösung erst eine 0,5 %ige Lösung des Urannitrats den gleichen Erfolg hatte. Bei diesen Versuchen muss sich eine mehr oder weniger constante und unverdauliche Verbindung des Urans mit dem Eiweiss gebildet haben, sowie vielleicht etwas Pepsin mit niedergeschlagen worden sein, oder die Salzsäure wurde gebunden und die im Salze enthaltene, weniger verdauungskräftige Säure frei gemacht. In Gemeinschaft mit G. W. Cumins untersuchte Chittenden ferner den Einfluss des Urans auf den Gasstoffwechsel[1]). Vor dem Versuche liessen sie ein Kaninchen 3 Tage und mehr hungern. Der Versuch selbst dauerte 3 Tage. Sie setzen das Kaninchen mehrere Mal auf je ½ Stunde unter eine Glasglocke, durch welche mittelst Aspiratoren ein gleichmässiger Luftstrom unterhalten wurde; ⅖ der aspirirten Luft wurden durch Barytwasser geleitet und die hier absorbirte CO_2 durch Titriren bestimmt. Die dabei erhaltenen Resultate zeigten, dass das Uranoxydnitrat erst am dritten Tage seinen Einfluss auf den Stoffwechsel in einer Vermehrung der CO_2-Ausscheidung äussert. Diese Vermehrung der CO_2-Ausscheidung war verbunden mit einem geringen Steigen der Körpertemperatur. Der Vermehrung der CO_2-Ausscheidung der Körpertemperatur schien eine Verminderung dieser beiden Factoren vorherzugehen.

Die übrigen Untersuchungen mit den Uransalzen machte Chittenden im Verein mit Al. Lambert. Sie studirten zunächst den Einfluss des Urannitrats auf den Eiweissumsatz[2]). Sie fütterten zu diesem Behufe eine Hündin von 18,8 kg mit gemessenen Mengen einer Fleischnahrung, und nachdem sich das Stickstoffgleichgewicht eingestellt hatte, reichten sie derselben per os kleine Mengen Urannitrat.

Es stellte sich dabei folgendes Resultat heraus. In kleinen Dosen (0,070—0,075 g täglich) gereichtes Urinnitrat erhöht die tägliche Harnmenge um 14 % und das durchschnittliche specifische Gewicht des Harns von 1,0175 auf 1,0199; in grösseren Dosen (0,150 bis 0,225 g täglich) steigert es den Eiweissumsatz, und zwar die tägliche Durchschnittsmenge des ausgeschiedenen N um 1,282 %, des S um 3,652 % und des P um 4,870 %. Nach 0,320 g Urannitrat, die während 4 Tage refr. dosi gereicht wurden, trat Eiweiss im Harn auf, dessen Ausscheidung bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 13 Tage lang anhielt und dessen Menge durchschnittlich 0,3 % betrug. Nach 0,595 g Uranylnitrat, welche in 8 Tagen refr. dosi gereicht wurden, erschien auch Zucker im Harn und betrug 0,93 %. Die Ausscheidung desselben dauerte bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 6 Tage hinter einander und die

[1]) Ibidem Vol. **2**, 1887, p. 200. Referat im Jahresbericht für Thierchemie Bd. **17**, p. 342.
[2]) Ibidem Vol. **3**, 1889, p. 2. Ausführliches Referat in der Zeitschrift für Biologie von Kühne und Voit, Bd. **25**, 4. Heft, p. 516.

tägliche Zuckermenge stieg bis 1,16 %, worauf sie wieder bis auf Spuren sank. Im Ganzen erhielt die Hündin in den ersten 9 Tagen 1,295 g Uranylnitrat, d. h. pro Kilo 0,050 Uranoxyd. Nach weiteren 10 Tagen bekam sie noch im Laufe einiger Tage refr. dosi 7,8 Uranylnitrat, worauf sie alsbald durch Chloroform getödtet und der Sectionsbefund aufgenommen wurde. Der Magen und Darm zeigten nichts Auffallendes. In der Leber constatirten sie mikroskopisch eine zellige Infiltration um die Blutgefässe und eine „Neigung der Leberzellen zum Zerfall". In den Nieren fanden sie ein ausgeprägtes Bild der acuten parenchymatösen Nephritis uud Glomerulonephritis.

Dieselben Autoren unternahmen sodann eine Reihe von Versuchen, um die toxische Wirkung des Urannitrats auf Thiere zu studiren. Acht Kaninchen vergifteten sie per os und eines durch subcutane Injection. Die Vergiftungen per os nahmen sie in der Weise vor, dass sie den Kaninchen täglich kleine Dosen von 0,050 bis 0,075 g Uranylnitrat verabreichten und, mit wenigen Ausnahmen, diese kleinen Dosen den Thieren fast unmittelbar bis zu deren Tode gaben. Auf diese Weise bekam ein Kaninchen während 17 Tagen im Ganzen 2,175 g Uranylnitrat, worauf es am nächsten Tage starb. Ein anderes Kaninchen erhielt in derselben Weise im Ganzen 1,350 g und starb am 12. Tage. Ein drittes war bereits nach im Ganzen 0,300 g Uranylnitrat am 8. Tage todt. Die folgenden Kaninchen bekamen noch weniger und starben merkwürdiger Weise noch rascher, so nach im Ganzen 0,225 g Uranylnitrat am 7. Tage, und endlich nach einer einmaligen Dosis von 0,050 g am 5. Tage. Dabei zeigten sämmtliche Versuchsthiere fast dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Krankheitsbild. Am 2. Tage war bereits stets Eiweiss im Harn zu constatiren, und dauerte dessen Ausscheidung die ganze Versuchszeit bis zum Tode des Thieres. Sein Gehalt betrug von Spuren bis höchstens 1,372 %. Gegen den 4. Tag des Versuchs pflegte Zucker im Harn aufzutreten und blieb nur 3—5 Tage lang, worauf er wieder verschwand. Seine Menge betrug 0,04 % bis höchstens 1,14 %. In 2 Versuchen fehlte überhaupt der Zucker. Fast regelmässig verminderte sich die Harnmenge gegen Ende des Versuchs, und bei 2 Kaninchen (Versuch III und IV) trat sogar complete Anurie ein.

Es zeigten sich ausserdem bei den Kaninchen Erscheinungen seitens des Verdauungsapparates. Sie frassen nichts; einige bekamen zuletzt Diarrhöe; sie äusserten ferner sehr vermehrten Durst, magerten stark ab und boten endlich, besonders gegen Ende der Versuchszeit, sehr ausgesprochene nervöse Erscheinungen.

Letztere begannen mit einer Schwäche der Hinterbeine, welche allmählig aber den ganzen Körper ergriff. Die Bewegungen wurden immer träger, und leichtes Zittern begleitete dieselben. Darauf stellte sich eine complete Lähmung der Hinterbeine ein; die allgemeine Schwäche und Mattigkeit wurde immer ausgesprochener, so dass z. B. im Versuch IV das Thier schliesslich ganz bewegungslos, ohne auf Reize zu reagiren, mit trüben, thränenden Augen und stark erweiterten Pupillen da lag, bis es unmerklich verendete.

Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen betrifft,

so fanden Chittenden und Lambert fast in allen Fällen ein stark dilatirtes rechtes Herz, einen mässigen Blutreichthum der Leber, geringe parenchymatöse Degeneration der Leberzellen, blutreiche Nieren, ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis und auch Glomerulonephritis. Im Gehirn und Rückenmark constatirten sie eine etwas stärkere Blutfülle. Im Magendarmcanal dagegen fanden sie nichts wesentlich Abnormes, ausser einer geringen entzündlichen Röthung in 2 Fällen.

An einem Kaninchen (Versuch VII) versuchten sie nach dessen Tode den Glycogengehalt der Leber zu bestimmen. Sie verarbeiteten letztere lege artis und fanden, dass sie ganz frei von Kohlehydraten war. Der Diabetes hat also den ganzen Kohlehydratvorrath der Leber verzehrt, während neues Material der Leber nicht zugeführt werden konnte, wegen der durch das Uran stark darniederliegenden Verdauungskraft des Magen- und Pancreassaftes. Das stimmte auch zu dem Befund am Magen, welcher stets bei der Section stark gefüllt war, während die Därme im Gegensatz dazu leer waren.

Wie bereits oben erwähnt, vergifteten die letztgenannten Autoren ein Kaninchen auch durch subcutane Injection von Urannitrat (Versuch VIII). Sie injicirten demselben mit einem Male 0,230 g dieses Salzes, worauf es am 5. Tage starb. Am 2. Tage traten bereits im Harn Eiweiss (0,39 %) und Zucker (1,10 %) auf. Dann aber stellte sich eine complete Anurie ein. Analog den per os vergifteten zeigte auch dieses Kaninchen in der zweiten Hälfte der Versuchszeit grosse Schwäche, Somnolenz, stark herabgesetzte Reflexe und schliesslich totale Lähmung.

Pathologisch-anatomisch constatirten die Autoren ebenfalls einen ähnlichen Befund wie bei den anderen Kaninchen: Schlaffheit des Herzens; parenchymatöse Degeneration der Leberzellen mit kleinzelliger Infiltration des interlobulären Bindegewebes; acute parenchymatöse Nephritis und auch „Wucherung der Glomerulusepithelien“; ausserdem war bei diesem Kaninchen ein geringer Ascites und fleckweise Röthung im Rectum vorhanden.

Aus den Versuchen Chittenden's über die toxische Wirkung des Urannitrats hebe ich besonders hervor, dass er die einmalige innerliche Dosis von 0,05 g Uranylnitrat pro Kaninchen noch tödtlich fand, wobei dieselben typischen Krankheitserscheinungen sich geltend machten, wie nach einer 40 Mal grösseren Dosis.

II. Physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze.

Da die citirten Autoren hauptsächlich mit Uranoxydnitrat experimentirten, und da dieses Salz als Prototyp der Uranoxydsalze bezeichnet werden kann, so halte ich es für richtig, eine kurze physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze zu geben.

Die Uranoxydsalze oder Uranylsalze zeichnen sich durch ihre

charakteristische gelbe Farbe aus, die ein wenig ins Grünliche schillert. Sie krystallisiren leicht, ebenso wie einige ihrer Doppelsalze.

Die meisten derselben phosphoresciren und geben nach E. Becquerel, welcher das von phosphorescirenden Uranverbindungen ausgesandte Licht spectroskopisch untersuchte, eine Reihe von 5 bis 7 hellen und dunklen Bändergruppen in der Gegend zwischen C und F. Die Anordnung in jeder Gruppe ist jedoch von der in der Verbindung enthaltenen Säure abhängig und daher für verschiedene Säuren verschieden [1]. Fast alle Uranylsalze fluoresciren und zeigen eigenthümliche Absorptionsspectra, besonders wenn sie in gelöster Form daraufhin untersucht werden. Sie geben nämlich in gelöstem Zustande zwei wenig charakteristische Spectralstreifen bei F und löschen ausserdem das Blau aus. Viel charakteristischer sind die Absorptionsstreifen der Uranoxydulsalze, in welche die Oxydsalze sehr leicht durch Zink und Salzsäure übergeführt werden können; sie befinden sich im Grün und Orange. Ausserdem löschen auch sie das Blau aus. Die Absorptionsspectra sollen noch bei einer Concentration von 1 : 200 deutlich gesehen werden können [2].

Die meisten Uranoxydsalze sind in Wasser löslich und schmecken dann sehr herb. Die in Wasser unlöslichen lösen sich gut in Salzsäure. Sie röthen Lackmus. Einige von ihnen, besonders schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd bräunen Curcuma. Das Nitrat sogar bei einer Verdünnung von 1 auf 10,000. Diese durch Uran bewirkte Bräunung liegt in der Mitte zwischen der durch Alkalien einerseits und durch Borsäure andererseits hervorgerufenen. Von der Reaction der Alkalien unterscheidet sie sich aber durch ihr Auftreten in schwach sauer reagirenden Lösungen, von der der Borsäure dadurch, dass sie auf Zusatz von freier Mineralsäure verschwindet [3]. Die Uranoxydsalze verlieren beim Glühen ihre Säure, wenn diese flüchtig ist, und hinterlassen bei Luftzutritt grünes Oxyduloxyd U_3O_8. Durch geeignete Reductionsmittel lassen sie sich leicht in Uranoxydulsalze überführen.

Reactionen. Die Uranoxydsalze bilden mit den Aetzalkalien (KOH, NaOH und NH_3) pomeranzengelbe Niederschläge von Uranoxyd-Alkali, die im Ueberschuss des Fällungsmittels unlöslich sind. Weinsäure verhindert die Fällung durch Alkalien, wenn letztere nicht im grossen Ueberschuss vorhanden sind. Kohlensaure Alkalien fällen gelbes kohlensaures Uranoxyd-Alkali, das im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich ist. Aus dieser Lösung lässt sich aber durch KOH oder NaOH alles Uranoxyd-Alkali als orangegelber Niederschlag abscheiden. Phosphorsaures Natron schlägt gelblichweisses phosphorsaures Uranoxyd nieder, welches unlöslich in Essigsäure, aber löslich in HCl ist. Auf dieser Eigenschaft des Urans beruht die qualitative und quantitative Nachweismethode der Phosphorsäure mit Hülfe von essigsaurem Uranoxyd. Oxalsaures Kali fällt aus concentrirten Lösungen gelbes oxalsaures Uranoxyd. Auch die alka-

[1] Nähe res darüber s. in den Jahresberichten über die Fortschritte der Chemie und verwandter Theile anderer Wissenschaften, 1872, p. 152.

[2] Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft, 1875, Bd. 8, p. 1536.

[3] Clemens Zimmermann, Ueber die Reaction der Uranylsalze auf Curcumapapier. Chem. Centralbl. 1880, p. 756.

lischen Erden fällen das Uranoxyd. Schwefelwasserstoff bewirkt keine Fällung, sondern nur eine grüne Färbung durch Reduction zu Oxydulsalz. Schwefelammonium fällt aus neutralen Uranoxydsalzen braunschwarzes Uranoxydsulfid, welches in kohlensaurem Ammon leicht löslich ist. Tinctura Gallarum und reine Gerbsäure bewirken einen dunkelbraunen Niederschlag. Cyankalium bringt ebenfalls eine gelbe Färbung hervor, welche im Ueberschuss des Fällungsmittels schwer löslich ist. Rhodankalium bringt in Uranoxydsalzlösungen keine Veränderung hervor. Durch Wasserstoffsuperoxyd entsteht in Uranylnitratlösung ein gelber Niederschlag [1]). Endlich bewirkt auch das wässerige Dimethylanilin in Uranoxydlösungen einen gelben, im Ueberschuss unlöslichen Niederschlag.

Das allerwichtigste Reagens auf Uran jedoch ist das Ferrocyankalium. Dasselbe erzeugt in Uranoxydsalzlösungen einen intensiv braunrothen Niederschlag und bei starker Verdünnung eine braunrothe Färbung, welche noch bei einer Verdünnung von 1 auf 100,000 deutlich wahrgenommen wird. Der Niederschlag löst sich leicht in verdünnter Salzsäure zum Unterschied von ähnlich aussehendem Ferrocyankupfer und mit schwach gelber Farbe in kohlensaurem Ammon. Wenn man nach Sergius Kern [2]) die Lösung des Ferrocyanurans in Salzsäure mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und einige Minuten lang kocht, so entsteht eine grüne Färbung. Er hält diese Grünfärbung für eine sehr charakteristische Reaction auf Uran.

III. Wirkung des Uranoxydnitrats.

Zum Zweck eines möglichst vielseitigen Studiums der Wirkung der Uransalze auf den thierischen Organismus unterzog ich meinen Untersuchungen eine möglichst grosse Anzahl von mit verschiedenen Uransalzen vergifteten Thieren. Von Säugethieren benutzte ich Hunde, Katzen, Kaninchen, Ratten und Ziegen; von Vögeln eine Gans, eine Taube, Krähen und Hähne; von Amphibien Frösche. Von Wirbellosen wurden einige Würmer benutzt.

Da ich leider die Arbeiten von Chittenden und seinen Schülern trotz allen Bemühungen nicht rechtzeitig bekommen konnte, so dass deren Versuche im Einzelnen mir bis zum Abschluss meiner Experimente unbekannt blieben, so stellte ich mir in erster Linie die Aufgabe, zu entscheiden, ob die Uransalze wirklich und unzweifelhaft eine Zuckerharnruhr bewirken, und inwiefern die von den verschiedenen citirten Autoren angegebenen Krankheitsbilder zu einander stimmen. Endlich wollte ich die minimalste tödtliche Dose feststellen.

Ich gebrauchte daher zu meinen Untersuchungen zunächst das von den früheren Autoren am meisten angewandte Uranylnitrat und

---

[1]) Chem. Centralbl. 1876, p. 130.
[2]) Zeitschrift für analyt. Chemie, Bd. **16**, p. 238.

legte während der ersten Wochen meiner Untersuchungen das Hauptgewicht darauf, um mich durch die verschiedensten Zuckerreactionen zu überzeugen, ob der Harn unzweifelhaft Traubenzucker enthält. Mit Hülfe sämmtlicher bis jetzt existirender Zuckerreactionen, namentlich aber der Gährungsprobe, gelang es mir in der That nachzuweisen, dass die Thiere nach Verabreichung des Urans wirklich Zucker in ihrem Harn ausscheiden. Freilich ergab sehr oft die Fehling'sche quantitative Titrirmethode etwas grössere Zahlen als die Gährungsprobe, so dass der Gedanke nahe liegt, dass unter dem Einfluss des Urans im Harn ausser Zucker noch andere Substanzen auftreten. Der Unterschied jedoch war stets so gering, und die Kenntniss der betreffenden reducirenden Substanzen ist zur Zeit noch so mangelhaft, dass ich von einer genaueren Erforschung derselben absehen musste.

1. Wirkung des Uranoxydnitrats per os.

Um eine übersichtliche Darstellung zu ermöglichen, und um eine genaue Vergleichung mit anderen Salzen desselben Metalls, sowie mit den Salzen anderer Metalle zu erleichtern, berechnete ich immer das Urannitrat auf Uranoxyd (1,000 Urannitrat = 0,727 Uranoxyd). Die absolute Uranoxydmenge wurde dann noch pro Kilogramm Thier umgerechnet.

Ich vergiftete per os zunächst 3 **Hunde**, einen von 5440 g (Versuch I) mit 0,5 g, den anderen von 7750 g (Versuch II) mit 1,0 g und den dritten, welcher 17700 g wog (Versuch III), mit 2,3 g Urannitrat. Der letztere Hund erhielt seine 2,3 g Urannitrat refracta dosi im Laufe von 5 Tagen.

Pro Kilo und auf UO_3 berechnet, bekam der erste Hund **66 mg** und die zwei anderen je **94 mg** UO_3.

Beim zweiten Hunde, welcher mit einem Male 1,0 g Urannitrat erhalten hatte, erfolgte 1/2 Stunde darauf Erbrechen einer weisslichgrauen schaumigen Masse, die er aber sofort wieder verzehrte. 1/2 Stunde später trat jedoch abermaliges Erbrechen einer doppelt so grossen Menge einer halbflüssigen, theils grauen, theils schwärzlichgrünen Masse ein, die er ebenfalls zum Theil auffrass. Beim ersten Hunde dagegen, welcher nur 0,5 g Urannitrat bekommen hatte, stellte sich erst am 3. Tage ein ziemlich intensives Erbrechen mehrmals täglich ein. Beim dritten endlich, welcher im Verlauf von 5 Tagen immer kleine Dosen erhalten hatte, trat das Erbrechen erst mehrere Stunden nach der letzten Application ein, war dabei sehr stark und wiederholte sich während der folgenden Tage mehrere Mal. Trotz dem Erbrechen bestand bei allen 3 Hunden in den ersten Tagen nach der Vergiftung noch erträglicher Appetit. Gegen den 5. Tag aber war bei allen der Appetit bereits beträchtlich vermindert, und schliesslich verweigerten die Hunde jegliche Nahrung. Kothentleerungen fanden jedoch trotzdem noch fernerhin statt; der dritte Hund litt an den letzten 3 Tagen sogar an blutigem Durchfall. Sie starben durchschnittlich nach 10 × 24 Stunden und zeigten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 19,95 %.

Was nun die Harnanalyse betrifft, so ist zunächst hervorzuheben, dass die Harnmenge nach der Vergiftung rasch zunahm, um dann ebenso schnell wieder abzunehmen. So stieg die tägliche Harnmenge des kleinen Hundes von 30 ccm auf 150 ccm, um gegen Ende nur 20 ccm zu betragen, und die der grösseren Hunde von 200 auf 700—900 ccm, um bei dem einen auf 100 ccm und bei dem anderen auf nur wenige Tropfen herabzugehen. Das specifische Gewicht des Harns zeigte ähnliche Schwankungen. Bei allen 3 Hunden war der Harn bereits am 2. Tage nach der Vergiftung zuckerhaltig, und bei demjenigen, der die grösste absolute Menge mit einem Male erhalten hatte, nämlich dem zweiten Hunde, enthielt der Harn bereits am Abend desselben Tages Zucker. Letzterer wurde immer bestimmt mit Hülfe der Trommer'schen, Böttger'schen und Phenylhydrazinprobe. Zur Controle wurde, wo Zweifel bestanden, auch die Gährungsprobe angestellt. Der Zucker fand sich im Harn bis zum vorletzten Tage. Sein Gehalt, nach Fehling und mit Hülfe der Gährung bestimmt, stieg die ersten Tage rasch an, um darauf ebenso rasch bis auf Spuren wieder abzunehmen. Beim ersten Hunde betrug derselbe auf der Höhe der Vergiftung 1,8 % oder 2,7 g pro Tag. Beim anderen betrug er auf der Höhe der Wirkung 0,71 % oder 4,97 g pro Tag. Beim dritten endlich war auf der Höhe der Wirkung 1,25 % oder 4,5 g Zucker pro Tag vorhanden.

Neben dem Zucker liess sich noch im Harn Eiweiss nachweisen, jedoch nicht früher als am 4. Tage, und anfangs nur in Spuren. Die Menge desselben stieg jedoch mit jedem Tage, bis das durch Kochen und Essigsäure erzeugte Coagulum mehr als die Hälfte der Harnsäule einnahm, also sicher 1 % betrug. Gegen Ende des Versuches nahm die Eiweissmenge bis auf Spuren wieder ab. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Harns konnte man hin und wieder spärliche körnige und hyaline Harncylinder nachweisen.

Die Allgemeinerscheinungen der Versuchsthiere betreffend, ist zunächst hervorzuheben, dass vom 2., 3. Tage an bei denselben ein auffallend vermehrter Durst sich einstellte, der mehrere Tage anhielt, um gegen Ende gleich dem Appetit gänzlich zu verschwinden. Die Körpertemperatur, die Puls- und Respirationsfrequenz hielten sich innerhalb der normalen Grenzen. Am auffallendsten aber in dem genannten Krankheitsbilde der mit Uran vergifteten Hunde erwiesen sich die nervösen Erscheinungen. Sie traten jedoch nicht früher als in den letzten 2—3 Tagen vor dem Tode auf, während in der übrigen Zeit der Vergiftungsdauer an den Thieren nichts Besonderes auffiel. Die ersten nervösen Erscheinungen, die sich bei den Hunden einstellten, waren auffallende Ruhe, Theilnahmslosigkeit, Reactionslosigkeit; die Thiere wollten nicht mehr spontan aus dem Käfig heraus. Zum Gehen angespornt, machten sie träge, unsichere Bewegungen, wankten ein wenig; bald darauf trat eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten auf; letztere wurden beim Gehen steif gehalten. Nach einigen Stunden war die allgemeine Schwäche noch hochgradiger. Die Hunde konnten nicht mehr aufrecht stehen und schwankten nach rechts und links in regelmässigem Tempo. Wurden sie aufgerichtet, so fielen sie sofort zurück auf die Seite oder auf den Rücken, oder sie verharrten mit schlaff ausgestreckten

Beinen fast in der Bauchlage, mit dem Bauche unmittelbar die Diele berührend. Sie boten dabei das ausgesprochenste Bild der Flexibilitas cerea dar. Mit jeder Stunde schritt die Lähmung immer mehr fort. Die letzten 10—12 Stunden lagen die Hunde bereits fast am ganzen Körper gelähmt in schlaffer Lage mit ausgestreckten Beinen, ganz reactionslos und mit aufgehobenen Reflexen. Die Athmung war mühsam, laut und von der Frequenz 20 in der Minute. Die Pulsfrequenz war bis auf 74 in der Minute gesunken. Von Zeit zu Zeit wurden die Thiere von allgemeinen Körperzuckungen und einem hörbaren Krampf der Schlundmusculatur befallen. Die ausgestreckten Beine machten während dieser Körperzuckungen pendelnde Bewegungen. Schliesslich lagen die Thiere ganz bewegungslos, wobei als einziges Lebenszeichen die regelmässige, wieder ruhig gewordene Athmung blieb, bis ganz allmählig der Exitus letalis eintrat.

Charakteristisch und bei allen 3 Hunden beinahe bis auf die Details übereinstimmend war der pathologisch-anatomische Befund.

Der gesammte Magendarmcanal war mit einer schwarzen oder dunkelrothen theerigen Masse erfüllt, die mikroskopisch und spectroskopisch als zerfallenes Blut sich erwies. Die Magenschleimhaut war intensiv geröthet und enthielt auf der Höhe der Falten punkt- und linsenförmige Ecchymosen, sowie besonders gegen den Pylorus hin eine Menge intensiv schwarz gefärbter, ziemlich tief greifender linsengrosser und noch grösserer Geschwüre, von denen einige mit einer gerötheten Zone umgeben waren. Die Duodenal-, namentlich aber die Dünndarm- und zum Theil auch die Blinddarmschleimhaut waren geschwellt, geröthet, von zahlreichen stecknadelkopfgrossen Ecchymosen und einzelnen flachen Erosionen durchsetzt. Die Dickdarmschleimhaut war nur dicht vor dem Anus, besonders auf der Höhe der Falten, stark entzündet. — Die Nieren und die Leber waren ziemlich blutreich. — Das rechte Herz war bei allen 3 Hunden auffallend schlaff. Beim dritten Hunde, welcher die grösste absolute Menge Uran erhalten hatte, befanden sich im Pericard circa 20 ccm einer schwach gerötheten Flüssigkeit, und auf der äusseren Fläche des Herzens zahlreiche diffuse subepicardiale Blutaustritte, besonders längs den Coronararterien und ihren Verzweigungen. Auch im Herzfleisch desselben Hundes fanden sich viele Blutaustritte, sowie innerhalb beider Ventrikel (namentlich des linken) unter dem Endocard unzählige Ecchymosen. Letztere waren endlich auch im Anfangstheil der Aorta, sowie im rechten Herzohr zu finden. — Die Harnblase enthielt einige Cubikcentimeter eines klaren, hellen Harns, der sehr unbedeutende Spuren von Eiweiss und Zucker aufwies. Die Blasenschleimhaut war beim ersten Hunde unverändert; beim anderen schwach geröthet und beim dritten geschwellt und enthielt auf der Höhe der Falten Blutungen, welche an einzelnen Stellen in ein Geschwür übergegangen waren. — Die Piagefässe des Gehirns waren stärker gefüllt. Die Rinde war etwas dunkler gefärbt und der Unterschied zwischen Rinde und Mark sehr deutlich.

Mikroskopisch zeigte die Niere und die Leber aller 3 Hunde die schwersten Veränderungen in fast gleichem Masse. Die Niere bot das typische Bild einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die

Epithelien vieler gewundenen Canälchen waren stark geschwellt, getrübt, sahen gleichmässig körnig aus und füllten das ganze Lumen der Harncanälchen aus. In einigen konnte der Kern nicht mehr nachgewiesen werden. Die Zellen einiger Tubuli contorti waren in homogene, schollige, unförmliche, nekrotische Massen umgewandelt. Andere Tubuli contorti waren mit feinkörnigen Massen gleichmässig erfüllt, in welchen hier und da desquamirte Epithelien zerstreut lagen. Stellenweise sah man Hyalincylinder das Lumen der Canälchen ausfüllen. Neben diesen hochgradigen Veränderungen in den Epithelien der gewundenen Canälchen zeigten die Malpighi'schen Körperchen bedeutend geringere Erscheinungen. Nur in einigen derselben waren die Glomerulusepithelien geschwellt, desquamirt und frei im Kapselraum liegend. Beim dritten Hunde aber, der die grösste absolute Menge des Salzes bekommen hatte, enthielten die Bowman'schen Kapseln nicht nur desquamirte Epithelien, sondern auch massenhaft feinkörnige Exsudatmassen, welche die Glomeruli in verschiedener Weise comprimirten.

Beim ersten Hunde dagegen, der die kleinste Menge Uran erhielt, waren trotzdem viele Tubuli contorti mit typischem, wohlerhaltenem Blut angefüllt, was der Nephritis noch einen hämorrhagischen Charakter verlieh. Die Gefässe erwiesen sich in allen Nieren stark erweitert. Das Mark zeigte nur hier und da Trübung des Epithels, enthielt aber zahlreiche hyaline Cylinder und war an einzelnen Stellen von Hämorrhagien durchsetzt.

Behufs Controle wiederholte ich den Versuch mit innerlicher Verabfolgung von Uranylnitrat an einer Katze und an einem Kaninchen, und erhielt im Grossen und Ganzen dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Bild.

Die **Katze**, deren Gewicht 3190 g betrug (Versuch IV), erhielt im Ganzen 0,5 g Urannitrat, pro Kilo also **113,7 mg** UO_3. Sie erbrach $1^1/_2$ Stunden nach der Darreichung, zeigte dennoch 2 Tage ungestörten Appetit, verlor aber dann denselben allmählig, zeigte gänzliche Nahrungsverweigerung, erbrach am 6. Tage wieder, magerte beträchtlich ab und starb nach 8×24 Stunden vom Beginn des Versuchs.

Gleich wie bei den Hunden stieg auch bei dieser Katze die Harnmenge von 25 ccm bis auf 150—164 ccm an, um darauf bis auf wenige Tropfen zu sinken. Der Harn enthielt ferner vom 2. Tage an Eiweiss und vom 3. Tage an Zucker, Substanzen, deren Menge täglich stieg, um gegen das Ende wieder abzunehmen.

Auch die Katze äusserte sofort einen gesteigerten Durst, der aber nicht die ganze Zeit anhielt. Auch bei ihr traten endlich dieselben nervösen Erscheinungen in gleicher Reihenfolge wie bei den Hunden auf. Bereits am 3. Tage vor dem Tode wurde sie trauriger, stiller, reactionsloser; am nächstfolgenden Tage (also am vorletzten Tage) waren die hinteren Extremitäten steif und machten ganz ungeschickte Bewegungen. Gegen Abend lag sie in schlaffer Haltung ausgestreckt und zeigte hochgradige Schwäche am ganzen Körper. Wurde sie gezwungen, einige Schritte zu machen, so schwankte sie immer auf eine (meist die rechte) Seite, nach derselben gleichsam einen Halbkreis beschreibend; sie fiel bald um und machte mit den

Beinen atactische Bewegungen, oder sie sank langsam zu Boden, indem namentlich die hinteren Extremitäten unter ihr zusammenbrachen. Einen halben Tag vor dem Tode waren die hinteren Extremitäten total gelähmt, die vorderen stark paretisch. Nach einigen Stunden jedoch ergriff die Lähmung sämmtliche Körpermuskeln; die Reflexe waren ganz aufgehoben, worauf bald der Tod eintrat. — Ueber den Sectionsbefund wird weiter unten gesprochen werden.

Das **Kaninchen,** welches 1650 g weg (Versuch V) und per os refracta dosi im Ganzen 1,0 g Urannitrat (also pro Kilo **440 mg** UO_3) erhalten hatte, zeigte ähnliche Verhältnisse; es liess während der letzten 4 Tage nur wenige Tropfen Urin, wies im Harn vom 3. Tage an Zucker und Eiweiss auf, frass und trank nichts während der letzten Tage und starb nach 6 × 24 Stunden. Die nervösen Erscheinungen waren bei ihm viel schwächer ausgebildet als bei den Hunden und der Katze.

Während aber bei der Katze und den Hunden makroskopisch vornehmlich das Bild der Gastroënteritis in die Augen fiel, zeigte die Section des Kaninchens hauptsächlich Erscheinungen einer hochgradigen Nephritis. Ausgedehntes Anasarca der Bauchdecken, reichlicher Ascites, beiderseitiger Hydrothorax, Hydropericard stimmten vollkommen zu dem Befund an den Nieren, die auffallend vergrössert und prall aussahen, auf deren Schnittfläche die Glomeruli mit blossem Auge erkennbar waren und deren Mark bedeutend stärkere Röthung zeigte im Vergleich mit der Rinde. Die Leber war von blassgrauer Farbe und undeutlich acinösem Bau. Auch die Herzmusculatur erwies sich als erheblich blass.

Das mikroskopische Bild der Katzenniere war das einer typischen, acut parenchymatösen Nephritis[1]; das der Kaninchenniere aber zeigte nicht nur die parenchymatösen Veränderungen in noch viel höherem Masse, sondern wies zugleich auch einen exquisit hämorrhagischen Charakter auf. Die Epithelien der gewundenen Canälchen waren ganz necrotisirt und in unförmliche schollige Massen umgewandelt. Einige Tubuli contorti waren von wohlerhaltenem Blut erfüllt, andere enthielten typische Hyalincylinder. Die Bowmanschen Kapseln waren ebenfalls hier und da von theils erhaltenem, theils bereits zerfallenem Blut erfüllt; einige derselben enthielten reichliche feinkörnige Exsudatmassen. Das Convolut der Glomerulusschlingen erschien in Folge dessen in verschiedener Weise comprimirt. Das Mark zeigte bis auf wenige Harncylinder keine wesentlichen Veränderungen.

Auch die (von Parasiten freie) Kaninchenleber war erheblich parenchymatös degenerirt. Die Leberzellen erwiesen sich als hochgradig getrübt und geschwellt und comprimirten die Capillaren. Das interlobuläre Bindegewebe zeigte reichliche kleinzellige Infiltration.

So war das allgemeine Krankheitsbild nach innerlicher Vergiftung mit mässigen Dosen Urannitrat.

---

[1] Dass mir die eigenthümlichen Abweichungen im mikroskopischen Bilde, welche die normale Katzen- und Hundeniere gegenüber der Kaninchenniere häufig zeigt (Fetteinlagerung etc.), wohl bekannt sind, ist selbstverständlich.

Es galt nun, dasselbe zu vergleichen mit dem Erscheinungscomplex, welcher nach subcutaner Vergiftung mit demselben Salze erfolgt.

2. Wirkung des Uranoxydnitrats nach subcutaner Application.

Ich injicirte zu dem Behufe gleichzeitig einem **Hunde** von 10,600 g (Versuch VI) und einem anderen von 7950 g (Versuch VII) je 0,25 g Urannitrat. Pro Kilo erhielt also der erste **17 mg** und der andere **22 mg** UO_3. Beide behielten in den ersten Tagen normalen Appetit; am 5. und 6. Tage jedoch erbrachen sie mehrere Mal und verweigerten von da ab jegliche Nahrung bis zu ihrem Tode, der beim ersten nach 8 × 24 Stunden, beim anderen nach 6 × 24 Stunden eintrat. Sie waren beim Eintritt des Todes beträchtlich abgemagert und ihr Gewichtsverlust betrug durchschnittlich 8,7 %. Was die Harnmenge betrifft, so stieg sie bei diesen Hunden nicht an, sondern verminderte sich vielmehr vom 5. Tage an von 250 ccm bis auf 15 ccm und noch weniger. Der Harn enthielt vom 2. Tage an täglich reichliche Mengen Eiweiss, welche kurz vor dem Tode sich stark verminderten. Zucker trat dagegen nur spurweise auf am 2., 5. und 6. Tage. Stuhl hatten die Thiere regelmässig bis zum vorletzten Tage. Der Durst war bei ihnen vom 3. Tage an erheblich vermehrt; am letzten Tage jedoch nahmen sie keinen Tropfen mehr zu sich. Temperatur, Puls und Respiration zeigten auch hier keine auffallenden Abweichungen von der Norm.

Während sie jedoch in den ersten Tagen der Vergiftung keine nervösen Erscheinungen äusserten, stellte sich im Laufe der letzten zwei Tage ein rasch sich abspielendes Bild einer fortschreitenden Paralyse ein. Die Thiere wurden zunächst auffallend still und ruhig, machten beim Laufen ungeschickte Bewegungen mit den hinteren Beinen, wankten nach rechts und links, als ob sie fallen wollten, zitterten dabei und zeigten deutliche Coordinationsstörungen. In einigen Stunden war die Parese von den hinteren auf die vorderen Extremitäten übergegangen. Der Gang wurde ganz atactisch. Schliesslich konnten sie überhaupt nicht mehr aufrecht stehen, fielen, wenn sie aufgerichtet wurden, sofort um und verharrten dauernd in der Bauchlage mit seitwärts ausgestreckten Beinen in ganz schlaffer Haltung, mit kaum hörbarer Stimme auf die intensivsten Reize reagirend, bis sie in dieser Lage ganz unmerklich der Tod ergriff.

Auch pathologisch-anatomisch zeigten diese zwei Hunde einen durchaus ähnlichen Befund wie die per os vergifteten Thiere.

Die Magenschleimhaut beider Thiere war fleckweise intensiv geröthet, besonders auf der Höhe der Falten, und stellenweise punktförmig ecchymosirt. Beim zweiten Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, nämlich 22 mg UO_3 pro Kilo, enthielt die Pylorusschleimhaut auf nicht gerötheter Basis ein überlinsengrosses, intensiv schwarz gefärbtes, etwas vertieftes Geschwür mit einigen kleineren in der Umgebung. Bei demselben Hunde waren auch unter der Serosa des Pylorus, sowie am grossen Netz zwischen den Serosablättern, entsprechend dem Gefässverlauf, zahlreiche miliare

und linsengrosse Ecchymosen. Die Duodenalschleimhaut war in beiden Fällen stärker geröthet und von vielen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut nur in den oberen Schlingen geröthet und ecchymosirt, während die unteren Abschnitte sich fast normal verhielten. Die Mastdarmschleimhaut war dagegen mehr in ihrem unteren Theile stärker entzündet, sowie von vielen Ecchymosen durchsetzt und enthielt auch einzelne, etwa stecknadelkopfgrosse, seichte Erosionen. Die Nierenoberfläche war marmorirt, das Mark stark geröthet. Die Leber von undeutlich acinösem Bau. Beim zweiten Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, constatirte ich im Pericard eine reichliche Menge einer hellgelben Flüssigkeit und an der äusseren Fläche des parietalen Pericardialblattes einige ausgedehnte Ecchymosen. Auch über dem rechten Ventrikel befand sich vom Austritt der grossen Gefässe bis zur Spitze sich hinziehend eine ausserordentlich grosse Anzahl subepicardialer Ecchymosen, welche zu grossen Flecken zusammenflossen und den Ventrikel continuirlich bedeckten. Ueber dem linken Ventrikel waren ähnliche, aber kleinere Blutaustritte. Innerhalb des Herzens dagegen, d. h. unter dem Endocard, zeigten sich bei beiden Hunden in gleicher Weise zahlreiche, intensiv gefärbte, stecknadelkopf- und linsengrosse Ecchymosen, welche an einzelnen Stellén zu grossen Plaques zusammenflossen. Besonders reichlich waren die Hämorrhagien innerhalb des linken Ventrikels vertreten.

Mikroskopisch constatirte ich an den Nieren beider Hunde eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse, hämorrhagische Nephritis fast von derselben Art, wie ich sie beim Kaninchen (Versuch V) geschildert habe.

Zur Controle für die Beurtheilung der mikroskopischen Präparate vergiftete ich auch eine weisse **Ratte** (Versuch VIII). Dieselbe wog 100 g und bekam subcutan im Ganzen 125 mg Urannitrat, also pro Kilo **900 mg** UO_3. Bereits am anderen Tage war bei ihr eine Parese der hinteren Extremitäten aufgetreten; beim Versuch zu laufen fiel sie sofort auf die Seite, machte späterhin einen somnolenten Eindruck und starb 30 Stunden nach der Vergiftung. Während aber makroskopisch nur einzelne Ecchymosen am visceralen Blatt des Pericards auffielen, zeigte die mikroskopische Untersuchung hochgradige Veränderungen. Die Niere bot das Bild der ausgesprochensten parenchymatösen, hämorrhagischen Nephritis dar. Die Leberzellen erwiesen sich ebenfalls stark getrübt und geschwellt, so dass sie das Lumen der Lebercapillaren stark verengten. Die interlobulären Venen waren dagegen ziemlich dilatirt. Einzelne Zellen zeigten ferner völligen Zerfall, und es war schwer, in ihnen den Kern zu entdecken.

Ueberblicken wir die Ergebnisse der beschriebenen 8 Versuche, so constatiren wir in Uebereinstimmung mit Leconte und Chittenden, dass das Urannitrat ein höchst intensives Gift ist. In mässigen Dosen, wie 66—94 mg UO_3 pro Kilo innerlich, ebenso wie 17—22 mg UO_3 pro Kilo subcutan applicirt, erzeugt es eine hochgradige, zum Theil hämorrhagische Gastroenteritis, eine exquisit parenchymatöse und sogar hämorrhagische Nephritis, eine paren-

chymatöse Hepatitis, Glycosurie, eine acut fortschreitende ascendirende Paralyse und in relativ kurzer Zeit der Vergiftungsdauer eine beträchtliche Abmagerung mit einem Gewichtsverlust von $^1/_5$ des ursprünglichen Körpergewichts.

Da sich jedoch das Uran in Form des salpetersauren ebenso wie des essigsauren Salzes zu einer allseitigen pharmakologischen Untersuchung nicht eignet, indem diese beiden Salze in Eiweisslösungen, wie oben erwähnt wurde, eine sehr starke Coagulation erzeugen, und zwar, wie ich herausgefunden habe, noch in einer Verdünnung von 1,0 g Salz auf 10000 ccm Wasser, so wählte ich zu meinen weiteren Studien das weinsaure Uranoxydnatron, welches den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich am indifferentesten erwies und ein sehr leicht lösliches Doppelsalz darstellt.

IV. Darstellung und chemische Eigenschaften des weinsauren Uranoxydnatrons.

Ich stellte mir das weinsaure Uranoxydnatron in folgender Weise dar:

10 g reinen, von Merck bezogenen orangegelben Uranoxyds (UO_3) löste ich in 300 ccm verdünnter (etwa 4%iger) Weinsäure auf, fügte zu der Lösung so viel Natronlauge, bis neutrale Reaction eintrat, verdünnte das Gemisch noch mit destillirtem Wasser bis zum Volumen von 400 ccm, mischte gut durch und erzielte somit eine braungelbe klare Flüssigkeit, welche den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich ganz indifferent verhielt und in jedem Cubikcentimeter 25 mg UO_3 enthielt. In derselben Weise bereitete ich noch 2 Mal nach einander frische Lösungen des weinsauren Uranoxydnatrons, als die früher gemachten verbraucht waren. Die Lösungen hielten sich, im Dunkeln aufbewahrt, sehr gut und lange. Krystalle dieses Doppelsalzes darzustellen, gelang mir dagegen nicht; dem Verdunsten überlassen, trocknete dasselbe vielmehr zu einer glasartigen Masse ein. In seinen chemischen Reactionen unterscheidet sich das Doppelsalz von den einfachen Uransalzen hauptsächlich durch sein Verhalten gegenüber dem gelben Blutlaugensalz und dem Schwefelammonium.

Ferrocyankalium bewirkt in der Lösung des weinsauren Uranoxydnatrons nur eine intensive Braunfärbung, aber keinen Niederschlag. Wird aber zugleich ein Tropfen einer Mineralsäure zugesetzt, so entsteht sofort der für Uran charakteristische dunkelbraune Niederschlag. Schwefelammonium erzeugt in der Lösung des Doppelsalzes nach einem Augenblick eine intensiv gelbe Fällung, welche in kohlensaurem Ammon sich löst.

V. Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons.

1. Auf Säugethiere.

a) Wirkung per os.

Während der Versuche mit dem Doppelsalze[1]) hatte ich stets im Auge, die vergleichenden Wirkungen desselben und des Urannitrats festzustellen.

Ich verabreichte zunächst einem **Kaninchen** von 1230 g Körpergewicht (Versuch IX) mit Hülfe der Magensonde mein Doppelsalz entsprechend **31 mg** UO_3 pro Kilo, also eine 3 Mal grössere Dosis, als ich im Versuch I dem Hunde gegeben hatte[2]). Diese Dosis war zugleich um ein Geringes kleiner als die kleinste von Chittenden in Form des Urannitrats angewandte, worauf sein Kaninchen am 5. Tage starb[3]). Mein Kaninchen starb erst nach 14 × 24 Stunden, äusserte die ganze Zeit hindurch keine auffallenden Krankheitserscheinungen, hatte regelmässigen Stuhlgang, frass und trank bis zum letzten Tage in ganz normaler Weise, nur liess es sehr geringe Mengen Harn, nicht mehr als einige Tropfen auf ein Mal. Der Harn war intensiv gefärbt und enthielt Spuren von Eiweiss und Zucker. Zuletzt traten auch sehr geringe Paresen der hinteren Extremitäten auf.

Sectionsbefund. Geringer Ascites der Bauchhöhle. Die Blasenschleimhaut stärker injicirt und an einzelnen Stellen punktförmig ecchymosirt. — Die Pylorusschleimhaut ebenfalls von einigen punktförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut ödematös und hier und da punktförmig ecchymosirt. — Auch am Herzen einige subendocardiale Ecchymosen. Mikroskopisch war an den Nieren eine geringe parenchymatöse Trübung der Epithelzellen der gewundenen Canäle zu constatiren.

Im Gegensatz zum Kaninchen aber, welches dieser kleinen Dosis noch erlag, erwiesen sich **Hunde** auch gegen grössere innerliche Dosen sehr resistent.

Das Doppelsalz in Mengen von **10 mg** UO_3 pro Kilo war bei diesen Thieren (Versuch X) fast ohne jegliche Wirkung. Es erschienen zwar ein paar Tage lang im Harn Spuren von Eiweiss und Zucker, aber die Thiere erholten sich darauf völlig und blieben auch fernerhin vollständig gesund.

Das Doppelsalz in Mengen von **20 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XI) verursachte beim Hunde zwar nach Ablauf einiger Tage eine Verdoppelung der Harnmenge, eine mehrtägige, von freien Intervallen unterbrochene Albuminurie, ebenso wie eine wochenlange Glycosurie mit über 1 % Zucker. Der Hund erholte sich aber darauf und war am 15. Tage bereits wieder völlig gesund. Nachdem er auch die folgenden 10 Tage hindurch keine wesentlichen

[1]) Der Kürze wegen erlaube ich mir im Folgenden statt „weinsaures Uranoxydnatron“ das Wort „Doppelsalz“ zu gebrauchen.

[2]) Siehe oben S. 11.

[3]) Chittenden gab 50 mg Urannitrat = **36,8 mg** UO_3. Mein Kaninchen, welches 1230 g wog, erhielt im Ganzen **26,4 mg** UO_3 in Form des Doppelsalzes.

Krankheitserscheinungen gezeigt hatte, verabreichte ich ihm von Neuem das Doppelsalz, und zwar in einer Menge von **32 mg** UO_3 pro Kilo. Wieder stieg die Harnmenge ein wenig, wieder trat ein paar Tage Eiweiss im Harn auf, und die Menge des Zuckers, welcher bereits am 2. Tage in Spuren auftrat, betrug am 3. Tage circa 0,5 % und die folgenden 4 Tage je 1 %, worauf sie im Laufe von 2 Tagen auf unbedeutende Spuren zurücksank. Am 14. Tage nach der Vergiftung zeigte der Hund aber keine pathologischen Erscheinungen mehr und blieb auch fernerhin ganz gesund.

Ich wiederholte diesen Versuch noch an einem Hunde, dem ich das Doppelsalz in Mengen, welche **27 mg** UO_3 pro Kilo entsprachen, innerlich verabreichte (Versuch XII). Es traten während der 1. Woche an manchen Tagen geringe Mengen von Eiweiss auf; am 3. Tage enthielt der Harn $^3/_4$ % Zucker, in den folgenden 4 Tagen je 1 % Zucker. Nach weiteren 2 Tagen jedoch war der Harn bereits ganz normal. Der Hund blieb noch 18 Tage unter meiner Beobachtung, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu äussern, worauf ich den Versuch unterbrach.

Ich gab ferner einem Hunde mein Doppelsalz entsprechend **65 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIII) und constatirte auch bei ihm einige Tage hindurch mässige Albuminurie und Glycosurie. Der Harn gewann jedoch darauf wieder seine normale Beschaffenheit, und der Hund wurde gesund wie vorher.

Im Gegensatz zu diesen kleinen Dosen erwies sich aber das Doppelsalz in Mengen, welche **125 mg** UO_3 pro Kilo entsprachen, bereits als tödtlich. Während nach den kleineren Mengen des Doppelsalzes überhaupt kein Erbrechen eingetreten war, erfolgte nach der letzten Dosis am 3. Tage ein ziemlich starkes Erbrechen, worauf auch ein völliger Appetitverlust sich einstellte und der Hund erheblich abmagerte. In den ersten Tagen war der Durst ziemlich vermehrt, der Harn enthielt bis 1 % Zucker und bedeutende Mengen Eiweiss, vom 4. Tage an aber stellte sich eine complete Anurie ein; der Hund bekam blutigen Durchfall, bot zuletzt die bekannten Lähmungserscheinungen dar und starb 5 × 24 Stunden nach der Vergiftung.

Pathologisch-anatomisch zeigte der Magendarmcanal bedeutend geringere Veränderungen, als es nach Vergiftungen sogar mit entsprechend kleineren Dosen Urannitrat der Fall war. Im Magen war galliger Inhalt, im Darm graubraune flüssige Massen, die im Dickdarm schwarz-blutig aussahen. Die Magendarmschleimhaut zeigte stärkere Röthung. Ecchymosen aber waren nur in der Dünndarmschleimhaut anzutreffen. — Die Harnblase enthielt circa 20 ccm gelben Harns, der zucker- und eiweisshaltig war. Nieren und Leber von mässigem Blutreichthum.

Den mikroskopischen Befund war ich zufällig verhindert aufzunehmen, darf aber auf Grundlage der gesammten Krankheitserscheinungen auch hier eine parenchymatöse Nephritis und Hepatitis vermuthen.

Während somit der Hund meinem Doppelsalze bei 125 mg UO_3 pro Kilo erlag, erwies sich eine weisse **Ratte** noch viel grösseren innerlichen Dosen des Doppelsalzes gegenüber sehr resistent. Ich verabreichte

ihr anfangs refracta dosi weinsaures Uranoxydnatron entsprechend **400 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIV). Da im Laufe von 5 Wochen keine Wirkung zu bemerken war, gab ich ihr eine Dosis entsprechend **einem ganzen Gramm** UO_3 pro Kilo auf ein Mal. Aber auch darauf hin zeigten sich während eines ganzen Monats keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Ich tödtete dann die Ratte durch Chloroform, um ihre Niere mikroskopisch zu untersuchen, und fand nur eine geringe Trübung und Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti mit einzelnen Hyalincylindern in den Harncanälchen.

Wir sehen somit, dass das Doppelsalz in recht bedeutenden Mengen bei innerlicher Darreichung auf Hunde und namentlich auf Ratten viel weniger wirkt als entsprechende Mengen Urannitrat, während allerdings noch grössere Mengen beider Salze in fast gleicher Weise von intensiven Vergiftungserscheinungen gefolgt werden. Ich glaube diesen Unterschied durch die verschiedenen Eigenthümlichkeiten beider Salze erklären zu können. Das Urannitrat ist nämlich eine intensiv eiweiss-coagulirende Verbindung, ätzt in Folge dessen die Magenschleimhaut stark an, tödtet die Schleimhautepithelien sofort ab und befördert dadurch die schleunige und vollständige Resorption auch der kleinen per os hineingebrachten Salzquantitäten. Das Urannitrat besitzt ferner, wie Chittenden nachgewiesen hat, die Fähigkeit, auch bei geringem Zusatz die amylolytischen und proteolytischen Processe in hohem Masse zu beschränken. Diese Factoren reichen hin, um auch bei geringen Mengen des innerlich applicirten Salzes deletäre Wirkungen hervorzurufen. Dem gegenüber verhält sich das Doppelsalz, wie bereits oben hervorgehoben ist, gegen die verschiedensten Eiweisslösungen ganz indifferent. Auch die Schleimhaut wird unter dem Einfluss geringer Mengen desselben, wie ich experimentell bewiesen habe, nicht wesentlich afficirt. Die proteolytischen Processe werden von meinem Doppelsalze auch bedeutend weniger beeinflusst, wie mich einige speciell darüber angestellten Versuche überzeugt haben. Ich finde es daher ganz erklärlich, dass das Doppelsalz, in kleinen Mengen per os applicirt, beim Hunde nur eine vorübergehende Wirkung äusserte. Es kam einfach bis auf geringe Spuren nicht zur Resorption. Dass diese kleinen Mengen entsprechend 21 mg UO_3 pro Kilo bei einem Kaninchen doch nach 14 $\times$ 24 Stunden den Tod hervorgerufen haben, weist auf eine grössere Empfindlichkeit der Kaninchen dem Uran gegenüber hin, wofern es nicht etwa als Zufall zu bezeichnen ist. Dass die Ratte aber solche enorme Dosen entsprechend 1,0 g UO_3 pro Kilo, ohne wesentlichen Schaden erlitten zu haben, vertrug, liegt offenbar daran, dass das Doppelsalz bei ihr im Gegensatz zum Kaninchen nur sehr wenig zur Resorption gelangte. Bei Versuchen von Prof. Kobert erwiesen sich einige Kaninchen ebenfalls sehr resistent, andere aber wieder nicht.

b) Wirkung des Doppelsalzes bei subcutaner Application.

Ich injicirte zunächst einem **Hunde** von 7000 g Körpergewicht (Versuch XV) so viel von meinem Doppelsalz, dass er pro Kilo fast

dieselbe Menge UO_3 bekam wie der Hund im Versuch VI, den ich mit salpetersaurem Salz vergiftet habe, d. h. **18 mg** UO_3 pro Kilo. Der Hund verendete fast ebenso schnell wie jener, nämlich nach 7 × 24 Stunden, und zeigte im Wesentlichen auch dasselbe Krankheitsbild. Seine Harnmenge stieg zunächst ein wenig, nahm aber darauf erheblich ab. Der Harn enthielt reichliche Mengen Eiweiss und nur Spuren Zucker. Der Stuhl war in den letzten Tagen angehalten. Der Appetit verminderte sich in der zweiten Hälfte der Versuchszeit bis zur völligen Nahrungsverweigerung. Anfangs zeigte der Hund vermehrten Durst, zuletzt nahm er aber auch keine Flüssigkeiten mehr zu sich. Am letzten Tage erbrach er eine reichliche schaumige Masse. Er magerte schliesslich beträchtlich ab und bot in den letzten 2 Tagen genau dieselben Erscheinungen der rapid fortschreitenden Lähmung, wie ich es bei den früheren Versuchsthieren beschrieben habe.

Auch der Sectionsbefund erinnerte, namentlich was den Darmcanal anlangt, im Ganzen an die früheren Experimente. Nur war hier die Gastroënteritis etwas weniger ausgesprochen. Dagegen befand sich in der Blasenschleimhaut ein Haufen von punkt- und stecknadelkopfgrossen Ecchymosen. Innerhalb des Herzens, besonders im linken Ventrikel, sah man ebenfalls sehr viele bis fingerkuppengrosse subendocardiale Ecchymosen. Ein linsengrosser Blutaustritt durchsetzte auch die Tricuspidalklappe.

Mikroskopisch constatirte ich auch hier, ebenso wie bei den mit Urannitrat vergifteten Hunden, eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse hämorrhagische Nephritis. Die Epithelien der meisten Tubuli contorti waren total nekrotisirt und in unförmliche, zerklüftete, schollige Massen umgewandelt. Viele Tubuli contorti waren ganz mit Blut gefüllt. Auch in einigen Bowman'schen Kapseln befand sich freies, zum Theil geronnenes Blut. Zahlreiche Glomerulusschlingen waren stark von Blut ausgedehnt. In den geraden Canälchen befanden sich sehr viele Hyalincylinder und sehr lang sich hinstreckende Blutcylinder, sowie massenhaft hyaline schollige Massen. — Die Leber erwies sich mikroskopisch von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt, welche das Lebergewebe selbst zum Schwunde gebracht haben. Die erhaltenen Leberinseln dagegen zeigten eine Schwellung und Trübung der Parenchymzellen, an welchen hier und da der Kern schwer zu entdecken war. An anderen Stellen waren die Leberzellen comprimirt durch die sehr stark erweiterten Capillaren.

Derselbe mikroskopische Befund war auch an der Niere und der Leber einer weissen **Ratte,** welcher ich das Doppelsalz entsprechend **10 mg** UO_3 pro Kilo injicirt hatte (Versuch XVI) wahrzunehmen. Das Thier zeigte erhebliche Verminderung des Appetits und war am letzten Tage total gelähmt. Tod nach 3 × 24 Stunden.

Section. In der Niere waren die Epithelien der Tubuli contorti intensiv parenchymatös degenerirt und in formlose schollige Massen umgewandelt. Viele gewundene Canälchen waren von zerfallenen Blutmassen erfüllt. In den Bowman'schen Kapseln befanden sich reichliche desquamirte Epithelien von gleichmässig granulirtem blassem Aussehen, meist ohne Kern. Die Glomerulusschlingen waren stark mit Blut gefüllt. In den geraden Canälchen sah man viele

körnige und hyaline Cylinder. In der Leber waren die Parenchymzellen getrübt, geschwellt und sätrker gekörnt, die Interlobularvenen dilatirt.

Nachdem ich hiermit die volle Analogie des Urannitrats und des weinsauren Uranoxydnatrons bezüglich ihrer Wirkung nach subcutaner Application festgestellt hatte, lag es mir ob, die Minimaldose des Doppelsalzes, resp. des in ihm enthaltenen UO_3 zu bestimmen, welche noch den Tod und überhaupt krankhafte Erscheinungen nach sich zieht. Die betreffenden Experimente, welche hauptsächlich an **Katzen** ausgeführt wurden, hatten folgende Resultate.

Eine Katze, mit **4 mg** UO_3 pro Kilo durch subcutane Application des Doppelsalzes vergiftet (Versuch XVII), starb nach 5 Mal 24 Stunden, hatte mehrere Tage ausgesprochene Albuminurie und Glycosurie mit einem Zuckergehalt bis zu 0,75 %; das Thier erbrach am 4. Tage und zeigte während der letzten $1^1/_2$ Tage eine rapid fortschreitende Paralyse ganz ebenso, wie ich dieselbe oben beschrieben habe.

Die Section ergab heerdweise eine stärkere Gefässinjection der Darmschleimhaut, sowie eine stärkere Blutfülle des Nierenmarks und der Leber.

Zur Beurtheilung des mikroskopischen Befundes benutzte ich, da Katzen hierzu weniger brauchbar sind, die Organe eines **Kaninchens**, welchem ich in Gestalt des Doppelsalzes **5,7 mg** UO_3 pro Kilo subcutan injicirt hatte (Versuch XVIII). Es starb nach 5 × 24 Stunden, zeigte aber, mit Ausnahme einer sofort eingetretenen completen Anurie und zuletzt einiger Paresen, keine auffallenden Krankheitserscheinungen.

Pathologisch-anatomisch dagegen constatirte ich mässiges Oedem der Hautdecken, beträchtlichen Ascites, Oedem der Nierenkapsel. Die Niere war vergrössert und quoll beim Einschnitt aus der Kapselöffnung hervor; die Rinde war etwas verbreitert und zum Theil fettig gelblich gefleckt; das Mark von stärkerer Blutfülle. Die Blasenschleimhaut und die Schleimhaut des gesammten Darmtractus ödematös geschwellt. Die des Blind-, Dünndarms und des Duodenums stellenweise stärker injicirt. Die Dünndarmschleimhaut ausserdem an einer fingerkuppengrossen Stelle hämorrhagisch entzündet mit hämorrhagischem Erguss an die Oberfläche. Die Magenschleimhaut, besonders in der Gegend der Cardia, von einem Haufen stecknadelkopfgrosser und punktförmiger, theils braunrother, theils intensiv schwarzer Ecchymosen durchsetzt. — Leber etwas trübe. — Beträchtlicher Hydrothorax und Hydropericardium.

Mikroskopisch zeigte die Niere ein typisches Bild einer intensiven parenchymatösen, zum Theil auch hämorrhagischen Nephritis. Die Epithelien der Tubuli contorti waren hochgradig getrübt, geschwellt, kernlos und zum Theil desquamirt. Einige Tubuli contorti, ebenso wie mehrere Bowman'sche Kapseln enthielten wohlerhaltenes Blut. Die gewundenen und namentlich die geraden Canälchen waren von zahlreichen körnigen und hyalinen Cylindern erfüllt. Auch die Leber zeigte eine deutliche Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und eine kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes.

Allmählig mit den Dosen heruntersteigend, injicirte ich ferner 2 Katzen in Gestalt des Doppelsalzes je **3 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XIX und XX). Sie starben nach $4\frac{1}{2} \times 24$ Stunden, verloren während dieser kurzen Zeit 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts, zeigten mit jedem Tage eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen, hatten beträchtliche Albuminurie und spärliche Glycosurie, erbrachen in den letzten 2 Tagen mehrere Mal graue flüssige Massen und boten im Laufe des letzten Tages das oben beschriebene charakteristische Bild der rapid fortschreitenden Lähmung.

Pathologisch-anatomischer Befund. Die Magenschleimhaut gegen den Pylorus hin stärker injicirt und punktförmig ecchymosirt. Die Duodenal- und Dünndarmschleimhaut in noch höherem Masse geröthet und von reichlichen Ecchymosen durchsetzt, desgleichen die Blinddarmschleimhaut. Die Dickdarmschleimhaut dagegen nur stärker injicirt. — Das Nierenmark und die Leber etwas blutreicher.

Mikroskopisch erwiesen sich die Epithelien der Tubuli contorti der Niere in schollige, blasse, gleichmässig gekörnte Klumpen umgewandelt, ohne Kern und von der Wand abgehoben. In den Bowman'schen Kapseln waren feinkörnige Exsudatmassen, welche einzelne desquamirte Epithelien einschlossen. In den geraden Canälchen befanden sich massenhaft feinkörnige und einige hyaline Cylinder. — Die Leber zeigte eine Trübung und Schwellung der Parenchymzellen und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes. Zahlreiche Inter- und Intralobulärvenen waren stark dilatirt.

Zur Controlirung des mikroskopischen Befundes gab ich auch einer Ratte das Doppelsalz entsprechend **3 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXI). Der Tod trat nach 2×24 Stunden ein.

Section. Die Magenschleimhaut erwies sich von vielen isolirt stehenden schwarzen punktförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Nieren zeigten mikroskopisch eine deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti. Die Leber bot ebenfalls eine ausgesprochene Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes dar.

Ich injicirte darauf einer Katze und einem Hunde subcutan das Doppelsalz entsprechend je **2 mg** UO_3 pro Kilo.

Der Hund (Versuch XXII) verendete nach 4×24 Stunden, zeigte einen Gewichtsverlust von 21,18 %, bekam schon vom 2. Tage an beträchtliche Albuminurie und eine unbedeutende Glycosurie. Die Harnmenge sank mit jedem Tage sehr erheblich und betrug schliesslich nur wenige Tropfen. Sein Appetit lag ganz darnieder, und während der letzten Tage trat das bekannte Bild der rapid fortschreitenden Lähmung ein.

Section. Die Schleimhaut des gesammten Verdauungstractus enthielt stellenweise stärkere Gefässinjection und zahlreiche Ecchymosen. — Die Niere zeigte eine exquisit hämorrhagische Nephritis. In den gewundenen Canälchen und in den Bowman'schen Kapseln befand sich massenhaft Blut. Auch die Leber zeigte deutliche Trübung der Parenchymzellen.

Das zweite Versuchsthier, eine Katze (Versuch XXIII), verhielt sich der kleinen Dosis von **2 mg** UO_3 pro Kilo gegenüber fast ebenso wie der Hund. Sie starb nach 7 × 24 Stunden und erlitt einen Gewichtsverlust von 18,68 %. Die tägliche Harnmenge sank auf ¼ der ursprünglichen. Der Harn enthielt mehrere Tage geringe Quantitäten von Eiweiss und Zucker. Der Appetit war schlecht. Das Thier hatte fortwährend Durchfälle und erbrach in den letzten Tagen sehr viel. Zum Schluss machte sie dieselben Lähmungserscheinungen durch wie die früheren Versuchsthiere.

Bei der Section erwies sich die Schleimhaut des Pylorus und des gesammten Darmcanals stärker injicirt und punktförmig ecchymosirt. — Die Nieren zeigten eine ausgesprochene parenchymatöse Nephritis. Die Epithelien der Tubuli contorti waren in hohem Masse degenerirt. Die Bowman'schen Kapseln waren mit Exsudatmassen und die Nierencanälchen mit körnigen und hyalinen Cylindern gefüllt. — In der Leber war deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien, sowie kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes zu constatiren.

Mit der Dosirung noch weiter heruntersteigend, injicirte ich sodann einer Katze von 2670 g Gewicht (Versuch XXIV) das Doppelsalz in einer Dosis von nur **0,5 mg** UO_3 pro Kilo. Sie bekam ebenfalls vorübergehend bedeutende Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie, frass wenig, erbrach am 5. Tage 2 Mal, hatte fortwährend Durchfälle, bot auch zuletzt die von mir schon mehrfach erwähnten typischen Lähmungserscheinungen dar und starb nach 6 × 24 Stunden mit einem Gewichtsverlust von 10,48 %.

Auch beim Kaninchen erwies sich das Doppelsalz in einer sehr geringen Menge, entsprechend **1 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXV), als tödtlich. Das Thier starb nach 6 × 24 Stunden, liess sehr wenig Harn, welcher namentlich in den letzten Tagen eiweissund zuckerhaltig war, und zeigte zum Schluss leichte Lähmungserscheinungen.

Section. Stellenweise stärkere Gefässinjection in der Magen-, besonders aber in der gesammten Darmschleimhaut; in letzterer auch reichliche punktförmige Ecchymosen. — Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus. — Feine Granulirung der Nierenoberfläche. Starke Dilatation der Centralvenen der Leber.

Mikroskopisch fand ich ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis, combinirt mit Glomerulonephritis.

Endlich injicirte ich einem Hunde, einer Katze und einem Kaninchen je **0,1 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes (Versuch XXVI, XXVII, XXVIII) und fand, dass diese Dosis von den betreffenden Thieren ohne bleibenden Schaden ertragen wurde. Ihr Harn zeigte zwar gegen Ende der 1. Woche Spuren von Eiweiss und unzweifelhafte vergährbare Glycose, allein wenige Tage darauf erholten sie sich vollständig und zeigten volle Gesundheit auch während des ganzen folgenden Monats.

Für Ratten fand ich ebenfalls eine sehr kleine Dosis wie 0,5 mg UO_3 pro Kilo als noch tödtlich. Von den diesbezüglichen Versuchen seien folgende angeführt.

Eine 208 g schwere Ratte, welche in Form des Doppelsalzes

1,25 mg UO_3 pro Kilo subcutan erhalten hatte (Versuch XXIX), verendete nach 3 × 24 Stunden, zeigte am Tage vor dem Tode Lähmung der hinteren Extremitäten und wies eine beträchtliche Abmagerung auf.

Bei der Section erwies sich die Magenschleimhaut in ihrem Pylorusabschnitt von mehreren stecknadelkopfgrossen, intensiv schwarzen Ecchymosen und einigen seichten Erosionen durchsetzt. Letztere waren von rundlicher Gestalt und machten den Eindruck, dass sie nach Abstossung der schwarzen Schorfe entstanden sind. Die Schleimhaut des übrigen Darmcanals zeigte in ihrer ganzen Ausdehnung gleichmässig verbreitete, fingerkuppengrosse Inseln injicirter Gefässe.

Mikroskopisch war auch hier eine ausgesprochene parenchymatöse Nephritis und Hepatitis zu constatiren.

Zwei anderen Ratten injicirte ich in Form des Doppelsalzes je **0,5 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXX und XXXI). Sie verendeten nach 4 × 24 Stunden, zeigten ebenfalls zuletzt eine ausgesprochene Parese der Extremitäten und eine deutliche Abmagerung. Auch bei ihnen war die Pylorusschleimhaut von einzelnen punktförmigen schwarzen Ecchymosen durchsetzt, aber die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte nur geringe parenchymatöse Veränderungen.

Endlich versuchte ich noch an 2 kleinen, 14 Tage alten **Ziegen** die tödtliche Minimaldosis des Doppelsalzes festzustellen. Ich injicirte einer derselben das Doppelsalz entsprechend **2 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXXII), der anderen entsprechend **1 mg** UO_3 pro Kilo (Versuch XXXIII). Die erste Ziege bekam bereits vom 2. Tage an mässige Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie und starb nach 4 × 24 Stunden. Die zweite aber, die zwar auch einige Tage in ihrem Harn Spuren von Eiweiss und Glycose enthielt, erholte sich darauf vollständig und blieb noch ganze zwei folgende Monate gesund.

Sectionsbefund der ersten Ziege. Reichlicher Ascites; starkes Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus; sonst an der Niere makroskopisch nichts Auffallendes. — Stecknadelkopfgrosse, sehr ausgesprochene Ecchymosen auf der Höhe der Blätter des Psalteriums. Gleichmässig verbreitete stärkere Injection und stellenweise punktförmige Ecchymosirungen der Duodenal-, Dünndarm- und Blinddarmschleimhaut. — Die Leberoberfläche diffus gelblich gefleckt. — Die Herzklappen von einzelnen punktförmigen, sowie von einer fast linsengrossen Ecchymose durchsetzt.

Stellen wir nun die für die verschiedenen Thiere herausgefundenen subcutan tödtlichen Minimaldosen des weinsauren Uranoxydnatrons zusammen, indem wir die Dosis pro Kilo Thier und auf UO_3, sowie auf U berechnet, ausdrücken, so erhalten wir: **Der Tod erfolgt noch, wenn**

pro Kilo	**Ziege . . .**	**2 mg UO_3**	**entsprechend**	**1,66 mg U**
„	**Hund[1]) . .**	**2 „**	**„**	**1,66 „**

[1]) Beim Hunde beträgt die kleinste tödtliche Dosis vielleicht noch weniger, etwa 1 mg oder sogar 0,5 mg, wie bei der Katze. Leider war ich aus äusseren Gründen verhindert, die entsprechenden Versuche anzustellen.

pro Kilo Kaninchen . 1 mg UO_3 entsprechend 0,83 mg U
" Katze . . . 0,5 " " 0,41 "
" Ratte . . . 0,5 " " 0,41 "
injicirt werden.

Diese Zahlen sind bedeutend kleiner als die von Pander [1]) zusammengestellten, für die meisten Metalle geltenden tödtlichen Minimaldosen. Ich nenne zum Vergleich die giftigsten Metalle, wie Arsen und Antimon.

Beim Arsen beträgt die subcutan tödtliche Minimaldosis pro ganzes Kaninchen 30—50 mg As_2O_3 oder 23—35 mg As, d. h. pro Kilo Thier etwa 15 mg Arsen. Pro Kilo Mensch dürfte sie, wenn wir die Angaben von L. Lewin zu Grunde legen, 2—3 mg betragen.

Beim Antimon beträgt dieselbe pro ganzes Kaninchen 5 mg Sb_2O_3 oder 4 mg Sb, d. h. pro Kilo Thier etwa 2 mg Antimon. Pro Kilo Mensch dürften dieselben Mengen wohl tödtlich sein.

Wie man sieht, sind die für Uran gefundenen Dosen entschieden noch kleiner. Es ist somit der beste Beweis der enormen Giftigkeit des Urans im Vergleich mit den übrigen Metallen geliefert.

c) Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection.

Der auf S. 1 erwähnte Gmelin sah nach Injection von 180 mg Urannitrat (**130 mg** UO_3) in die Vena jugularis des Kaninchens den sofortigen Tod eintreten. Meine Experimente mit dem Doppelsalze haben mir dagegen gezeigt, dass auch viel grössere Dosen des UO_3 den Tod nicht alsbald herbeiführen. Es ist somit bei dem Gmelin'schen Versuche der sofortige Todeseintritt nicht der specifischen Uranwirkung, sondern der sofort eingetretenen Gerinnung des Blutes zuzuschreiben, wie wir es von einem so intensiv Eiweiss coagulirenden Salze auch nicht anders erwarten können.

Den ersten Versuch einer intravenösen Injection unternahm ich an einer 2 Kilo schweren **Katze** (Versuch XLII) [2]). Ich begann mit den kleinsten Mengen des Doppelsalzes und steigerte dieselben allmählig, ohne in der nächsten Stunde irgend welche auffallende Erscheinungen weder am Pulse, noch an der Respiration, noch überhaupt am Thiere zu bemerken. Ich injicirte schliesslich in dieser Weise, im Verlaufe von 2 Stunden, **600 mg** UO_3, worauf endlich Muskelzuckungen und Unregelmässigkeit des Pulses auftraten, und die Katze starb. Die sofort tödtende intravenöse Dosis betrug also nicht weniger als **300 mg** UO_3 pro Kilo. Die Section ergab auser einer geringen Röthung der Magen- und Darmschleimhaut nichts wesentlich Auffallendes.

Ich wiederholte den Versuch an einem **Hunde**, der zugleich curarisirt wurde, um bei der intravenösen Injection des Doppelsalzes etwaige Blutdruckveränderungen studiren zu können. Der 5850 g

---

[1]) Diese Arbeiten Bd. 2, p. 53.
[2]) Ueber die Versuche XXXIV—LI wird weiter unten berichtet werden.

schwere Hund (Versuch XLIII) wurde auf dem Tischbrett befestigt, in die Jugularis sinistra eine verschliessbare Canüle, durch welche das Salz injicirt werden sollte, eingeführt, die Carotis dextra mit einem Quecksilbermanometer verbunden, die Trachea eröffnet und vermittelst einer speciell dazu eingerichteten Canüle mit dem Luftblasebalg in Verbindung gesetzt. Darauf wurde der Hund curarisirt und die künstliche Athmung eingeleitet.

Sobald nun der Blutdruck sich auf eine constante Höhe (von 156—164 mm Hg) eingestellt hatte, begann ich mit den intravenösen Injectionen. Es stellte sich dabei heraus, dass nicht nur kleine, sondern selbst beträchtlich grosse Quantitäten des Doppelsalzes (entsprechend 490 mg UO_3 pro Thier, d. h. 83 mg UO_3 pro Kilo) keinen sofortigen Einfluss weder auf Puls noch auf Blutdruck hatten. Sobald aber die gesammte Giftmenge 890 mg, d. h. pro Kilo **152 mg** UO_3 betrug, trat in wenigen Minuten ein steiles Ansteigen des Blutdruckes ein, von 160 auf 240—260—300 mm Hg, welches nach nochmaliger Injection von 400 mg UO_3 pro Hund, resp. 68 mg UO_3 pro Kilo die Höhe von 320 mm erreichte. Die Pulsfrequenz zeigte jedoch noch immer keine Veränderungen; sie blieb wie vorher 160—200.

Diese Drucksteigerung dauerte aber nur einige Minuten; darauf begann der Druck zu sinken und nahm progressiv ab, trotz der fortgesetzten neuen Injectionen, bis (nach 1 1/4 Stunde) der Tod eintrat.

Im Ganzen dauerte der Versuch 2 Stunden und die gesammte injicirte Menge des Doppelsalzes betrug 2,0 g UO_3, also pro Kilo **340 mg** UO_3, mithin etwas mehr als bei der Katze.

Es folgt aus diesen Versuchen:

1. Dass zur sofortigen Tödtung eines Thieres durch intravenöse Injection des Doppelsalzes Dosen erforderlich werden, welche hundert Mal grösser sind als diejenige, welche bei subcutaner Application nach einigen Tagen den Tod herbeiführt.

2. Dass durch intravenöse Injection des Doppelsalzes sofort weder Puls noch Respiration wesentlich beeinflusst werden.

3. Endlich, dass sogar vierzig Mal grössere Dosen als die subcutan tödtliche keinen Einfluss auf den Blutdruck haben, und dass nur etwa die 76fache Dosis eine enorme Steigerung des Blutdruckes mit darauffolgendem Sinken derselben hervorbringt.

4. Es findet wahrscheinlich durch diese colossalen Dosen eine intensive Reizung des vasomotorischen Centrums mit schnell darauffolgender Lähmung desselben statt, welcher dann eine Lähmung auch des übrigen Centralnervensystems folgt.

Der während des Versuches gelassene Harn enthielt Spuren von Eiweiss, aber keinen Zucker.

Bei der Section erwies sich die Magen- und Darmschleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und stellenweise ecchymosirt. Die Nieren und die Leber von stärkerer Blutfülle. Am Herzen befanden sich einige fingerkuppengrosse subepicardiale und mehrere linsen- bis fingerkuppengrosse, intensiv schwarzrothe subendocardiale Ecchymosen, besonders an der Bicuspidalklappe.

Bei einem dritten Versuche wurde einem kräftigen, grossen Hunde von 20 Kilo (Versuch XLIV) in eine oberflächliche Vene des

linken Fusses vom Doppelsalz eine kleine Menge, entsprechend 1 mg UO_3, injicirt. Bei der Zuschnürung des Gefässes floss jedoch ein Theil der Lösung wieder heraus, so dass der Hund ganz sicher weniger als ein **halbes Decimilligramm** UO_3 pro Kilo erhalten haben muss. Sein erster Harn, 5 Stunden nach der Injection gelassen, enthielt noch keine pathologischen Beimengungen. Dagegen war der Harn der nächsten, ebenso wie der in den darauffolgenden 10 Tagen exquisit eiweiss- und zuckerhaltig mit einem Zuckergehalt von 1 %. Nach Ablauf dieser Zeit erholte sich zwar der Hund vollständig, und blieb auch den folgenden Monat ganz gesund; es ist durch diesen Versuch aber doch nachgewiesen, dass nach intravenöser Application des Urans eine mehrtägige Albuminurie und Glycosurie erfolgt, selbst wenn die Giftmenge nur 0,00005 g pro Kilo Thier beträgt. Bei Arsen und Antimon tritt nach so kleinen, ebenso applicirten Giftmengen überhaupt keine Vergiftung mehr ein.

2. Wirkung des Doppelsalzes auf Vögel.

a) Bei Application per os.

Von den Warmblütern erschienen mir Vögel mit Rücksicht auf die Glycosurie die wichtigsten Versuchsthiere, denn bei ihnen beabsichtigte ich, den Minkowski'schen Versuch, d. h. die Exstirpation der Leber vorzunehmen, um den Einfluss dieses Organs auf die Zuckerausscheidung zu studiren. Es stellte sich aber heraus, dass die Vögel, speciell Gans, Hahn, Krähe und Taube, nach Urandarreichung keine Glycosurie bekommen. Bei Gelegenheit dieser Versuche habe ich indessen constatirt, dass die Vögel namentlich per os bedeutende Quantitäten des Doppelsalzes vertragen.

Ich fütterte zwei Hähne und zwei Krähen (Versuch XXXIV bis XXXVII) anfangs mit kleineren und, als diese keine Wirkung zeigten, mit grösseren Mengen des Doppelsalzes. Es stellte sich dabei heraus, dass selbst **2000 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes refracta dosi verabreicht, ebenso wie einmalige Dosen bis zu **1315 mg** UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes gegeben, ohne Wirkung waren. Nur eine Dosis von **1950 mg** UO_3 pro Kilo, auf einmal per os gegeben, erzeugte acute Vergiftungserscheinungen, die auch zum Tode führten.

Bei der Section der per os vergifteten Hähne und Krähen fanden sich reichliche Ecchymosen im unteren Abschnitte des Oesophagus, dem sogen. Vormagen, sowie stärkere Gefässinjection und einzelne Ecchymosen in der gesammten Darmschleimhaut.

b) Bei Application unter die Haut.

Eine ähnliche Widerstandsfähigkeit wie bei Vergiftung per os zeigten die Vögel auch der subcutanen Verabfolgung des Doppelsalzes gegenüber; kleinere Quantitäten als **45 mg** UO_3 pro Kilo er-

wiesen sich beim Hahn und der Taube ganz unwirksam (Versuch XXXVIII und XXXIX). Auch eine während 2 Monaten in Intervallen von 10 Tagen refracta dosi injicirte Menge des Doppelsalzes, entsprechend **118 mg** UO_3 pro Kilo, bewirkte ausser einer mässigen Abmagerung keine wesentlichen Krankheitserscheinungen (Versuch XXXVIII).

Dagegen führte eine einmalige Dosis des Doppelsalzes, entsprechend **53 mg** UO_3 pro Kilo, in 2 Fällen beim Hahn in 19 Stunden den Tod herbei (Versuch XXXVIII und XL). Ebenso tödtete eine einmalige Dosis des Doppelsalzes, entsprechend **49 mg** UO_3 pro Kilo, eine Gans in 54 Stunden (Versuch XLI).

Pathologisch-anatomisch fanden sich bei den subcutan vergifteten Vögeln reichliche Ecchymosen im Peritoneum sowie in der Schleimhaut des gesammten Darmtractus, an beiden Blättern des Pericards und unter dem Endocard. Bei der Gans waren diese Erscheinungen intensiver ausgesprochen als bei den Hähnen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Gänseniere zeigten sich die Epithelien einiger Tubuli contorti geschwellt, körnig zerfallen und desquamirt. In den Bowman'schen Kapseln fanden sich feinkörnige Massen und in den letzteren hier und da einzelne desquamirte Epithelien.

Ich taxire somit die subcutan tödtliche Minimaldosis für Vögel, pro Kilo auf UO_3 berechnet, zu 49—53 mg, und auf U berechnet zu 40,6—44 mg; sie sind somit vierzig Mal unempfindlicher als Säugethiere.

3. Wirkung des Doppelsalzes auf Frösche.

Eine Reihe von 30 Versuchen an Sommer- und Winterfröschen belehrte mich, dass Rana temporaria gegen das Uran noch viel unempfindlicher ist als die schon ziemlich unempfindlichen Vögel. Sämmtliche Versuche wurden in der Weise vorgenommen, dass das Doppelsalz den Fröschen in den dorsalen Lymphsack eingeführt wurde.

Dosen entsprechend **161—460 mg** UO_3 pro Kilo Frosch erwiesen sich dabei als ganz unwirksam. Noch am 37. Tage nach der subcutanen Injection befanden sich die Frösche ganz wohl.

Dagegen bewirkten Dosen von **478—600 mg** UO_3 pro Kilo bei einigen Fröschen geringe Paresen mit herabgesetzter Erregbarkeit für mechanische und chemische Reize, wobei sich die Frösche jedoch schnell erholten und am Leben blieben, bei anderen aber trat nach durchschnittlich 2—3 × 24 Stunden der Tod ein.

Höhere Dosen als 600 mg UO_3, d. h. solche von **660 mg** ab pro Kilo, hatten stets den Tod zur Folge. Und zwar pflegte durch Dosen von 660 mg bis 1,11 g UO_3 pro Kilo der Tod durchschnittlich nach 2 ½ × 24 Stunden, durch 2,10 g UO_3 pro Kilo nach 1 ½ × 24 Stunden und durch 5,28 g UO_3 und mehr pro Kilo schon nach einigen Stunden einzutreten.

Das Krankheitsbild war bei den mit grösseren Dosen vergifteten Fröschen überall gleich. Anfangs traten Paresen der Extremitäten auf; die Frösche ertrugen dauernd die Rückenlage.

Dann stellte sich eine complete Lähmung ein; die Frösche lagen ganz bewegungslos und reagirten weder auf mechanische noch auf chemische Reize. Nur die faradische Erregbarkeit war noch erhalten, aber erheblich vermindert, und das Herz pulsirte noch. Nach einigen Stunden trat Herzstillstand ein, welchem bald auch Schwund der faradischen Erregbarkeit folgte. Glycosurie habe ich bei den Fröschen ebenso wie bei den Vögeln nicht nachweisen können.

4. Wirkung des Doppelsalzes auf Würmer.

Zur Untersuchung dienten Ascaris mystax, Taenia crassicollis, Taenia cucumerina und Gordius aquaticus. Die Tänien starben schon innerhalb der ersten 2 Stunden, selbst wenn die Lösung nur 0,5 % Gift enthielt; in 0,1 %igen Lösungen lebten sie bis zu 6 Stunden, während die Ascariden und Gordien darin 24 Stunden ohne Schaden verweilen konnten. In 0,25 %igen Lösungen starben die Gordien nach 24 Stunden und die Spulwürmer am 2. Tage. (Die Controlthiere lebten viel länger.)

Da Ascariden und Gordien gegen die meisten Gifte ganz refractär sind und nur den Protoplasmagiften erliegen, so ist dies ein neuer Beweis dafür, dass das Uran in der That zu den stärksten Giften gehört und eigentlich nur mit Quecksilbersublimat verglichen werden kann. Es wäre von grossem Interesse, diesen Vergleich auch an Bacterien fortzusetzen.

VI. Locale Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons.

Da nach den eben besprochenen Versuchen das Uran zu den Protoplasmagiften gehört, musste seine Wirkung bei localer Einwirkung weiter studirt werden. Diesem Zwecke dienen die nachfolgenden Versuche.

1. Wirkung auf Flimmerepithelien.

Zwei kleine Schleimhautstückchen, aus dem Rachen eines Frosches [1]) entnommen, wurden auf je einen Objectträger in einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gelegt behufs Beobachtung der Flimmerbewegung. Aus einem dieser Präparate wurde die Kochsalzlösung vermittelst eines Stückchens Filtrirpapier weggesogen und während dessen von der anderen Seite des Deckgläschens einige Tropfen der Doppelsalzlösung, die 0,75 % UO_3 enthielt, zugesetzt. 7 Minuten lang

[1]) Die nächstfolgenden Versuche wurden sämmtlich an Frühlingsfröschen angestellt.

war dabei keine Aenderung in der Flimmerbewegung zu constatiren. Erst nach weiteren 3 Minuten trat eine geringe Verlangsamung ein, die im Laufe von 20 Minuten immer mehr zunahm bis zum völligen Stillstand. Es wurde nun das Präparat mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen, um das Uran zu entfernen. Es trat aber keine Bewegung wieder ein. Das Controlpräparat dagegen zeigte noch längere Zeit darauf ungestörte Flimmerbewegung.

Eine Wiederholung des Versuches bot dieselbe Erscheinung dar.

Es folgt also daraus, dass das Doppelsalz auch in mässig starker Concentration **keinen sofortigen** Einfluss auf die Flimmerepithelien hat, wohl aber einen innerhalb der ersten halben Stunde sich entwickelnden. Das weinsaure Uranoxydnatron ist also wohl ein Protoplasmagift, nur tritt die Wirkung sehr langsam ein. Genau dasselbe Ergebniss hatten wir auch bei den Versuchen mit Gordien und Spulwürmern zu verzeichnen; dort dauerte es sogar 1—2 Tage, ehe die Wirkung eintrat.

2. Wirkung auf den Muskel.

Zwei Musc. Sartorii eines Frosches wurden in die Doppelsalzlösung mit 1 % UO_3 gelegt. Sie zuckten spontan und etwas lebhafter als die in eine physiologische Kochsalzlösung gebrachten Controlpräparate. Nach 40 Minuten hatten jedoch die spontanen Zuckungen aufgehört, und es erfolgten auf den faradischen Strom nur höchst träge Contractionen, während die Muskeln in der Controllösung auf den faradischen Strom sehr lebhaft reagirten. Im Laufe einer weiteren Stunde nahm die faradische Erregbarkeit der in der Giftlösung befindlichen Muskeln allmählig ab, um nach einer folgenden Viertelstunde ganz zu verschwinden, während die Controlmuskeln noch gut reagirten.

Ich wiederholte den Versuch mit einer geringen Modification, indem ich statt der 1%igen eine 0,5%ige UO_3-Lösung des Doppelsalzes anwendete. Eine 3stündige Beobachtung vermochte keinen auffallenden Unterschied im electrischen Verhalten der Muskel in der Giftlösung und der in der Controllösung zu constatiren.

Es folgt also auch aus diesen Versuchen, ebenso wie aus denjenigen mit dem Flimmerepithel, dass das Doppelsalz in mässig starker Concentration sich als ein Protoplasmagift erweist, dessen Wirkung aber nicht sofort, sondern erst allmählig zur Geltung kommt, und zwar erscheint die Muskelsubstanz dem Gifte gegenüber noch weniger empfindlich als das Flimmerepithel.

3. Wirkung auf motorische Nerven.

Ein ziemlich indifferentes Verhalten dem Doppelsalz gegenüber zeigte auch der Froschnerv, wenigstens in der ersten Zeit der Einwirkung.

Ich präparirte einen Froschschenkel mit seinem Nervus Ischiadicus, tauchte den Nerv in eine Lösung des Doppelsalzes mit 1% UO_3

und den zugehörigen Unterschenkel in eine physiologische Kochsalzlösung. Während $1\frac{1}{2}$ Stunden verhielten sich beide Nerven dem faradischen Strom gegenüber ganz gleich. In der nächstfolgenden Stunde aber nahm die electrische Erregbarkeit des in die Giftlösung gelegten Nerven allmählig ab, um nach einer weiteren Stunde völlig zu verschwinden.

Eine Wiederholung dieses Versuches zeigte genau dasselbe Resultat.

Ich modificirte nun den Versuch durch Aendern der Concentration der Giftlösung. Aber auch für den Nerven erwies sich eine Lösung des Doppelsalzes mit 0,5 % UO_3 im Laufe von 4 Stunden als ganz indifferent.

Das Ergebniss dieser Versuche steht demnach mit den vorher beschriebenen in vollem Einklang, lässt aber vermuthen, dass als bacterientödtendes Mittel das Urandoppelsalz wohl nicht verwendbar sein wird. Seine Giftwirkung betrifft wahrscheinlich hauptsächlich die äusserst empfindliche Substanz der Ganglienzellen des Nervensystems.

4. Wirkung aufs Herz.

Auf ein durch einen Fensterschnitt blossgelegtes Froschherz applicirte ich zunächst tropfenweise die Doppelsalzlösung mit 2,5 % UO_3. Es stellte sich heraus, dass auch 40 Tropfen dieser Lösung (entsprechend 50 mg UO_3, also der doppelten letalen Dosis bei subcutaner Injection) einen höchst geringen Einfluss auf die Zahl der Herzschläge ausübten. Es trat nur eine unbedeutende Verminderung derselben von 52 auf 44 in der Minute ein. Ich setzte die weitere Giftapplication fort durch Injection unter die Haut des Oberschenkels, und zwar alle 5 Minuten je 1 ccm der Doppelsalzlösung mit 25 mg UO_3. Zwei solche Injectionen waren ohne wesentlichen Erfolg. Die Zahl der Herzschläge betrug immer 40 in der Minute. Aber die dritte Injection bewirkte nach 1 Minute ein Sinken der Zahl der Herzschläge auf 32 und 24 in der Minute, wobei zugleich eine totale Lähmung der Willkürbewegung des Frosches mit Herabsetzung seiner mechanischen und chemischen Erregbarkeit auftrat. Eine nochmalige Injection von 25 mg UO_3 brachte die Zahl der Herzzschläge auf 16 herunter, worauf aber auch völliger Herzstillstand und der Tod des Frosches eintrat.

Der Versuch dauerte 1 Stunde 19 Minuten, und der Frosch bekam im Ganzen 150 mg UO_3 oder pro Kilo 5,0 g UO_3 (d. h. die 8fache Menge der letalen Dosis für Frösche), ohne dass eine specifische Herzwirkung zu bemerken war. Die jedoch zuletzt eingetretene starke Verlangsamung der Herzschläge war entschieden dem herannahenden Tode in Folge der allgemeinen Intoxication zuzuschreiben.

Um die Beeinflussung des Herzens durch das Urandoppelsalz genauer zu studiren, durchströmte ich nun das Froschherz an dem **Williams'schen Apparat** mit defibrinirtem Kaninchenblut, welches ich mit der etwa doppelten Menge von physiologischer Kochsalzlösung

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

(30 : 70) verdünnt hatte. Die Menge der durchströmten Blutmischung betrug 40 ccm, und ich setzte derselben von Zeit zu Zeit bestimmte Quantitäten des Doppelsalzes zu.

Da bereits beim vorigen Versuche constatirt wurde, dass relativ grosse Quantitäten wie 150 mg UO_3 von keinem specifischen Einfluss auf das Herz sind, so begann ich beim Williams'schen Versuche sofort mit einer sehr starken Dosis, nämlich mit **200 mg** UO_3 als Doppelsalz.

Sobald nun das Doppelsalz der strömenden Blutmischung zugesetzt war, etablirte sich alsbald folgende Erscheinung. Die Herzaction wurde abgeschwächt, die Contractionen im Stadium der Systole unvollkommen, mangelhaft, das ganze Herz wurde in der Diastole stärker ausgedehnt: die Pulsfrequenz sank von 40 auf 34 und 32; es trat eine Abnahme der Stromgeschwindigkeit von 6 ccm auf 1 ccm pro Minute ein. Die Herzpulsationen wurden kaum merklich; das Herz schien zeitweise dauernd in Diastole verharren zu wollen. Nach wenigen Minuten jedoch wurden die Herzactionen wieder ausgiebiger und kräftiger, die Stromgeschwindigkeit stieg auf die normale Höhe von 5,5 ccm an, dagegen blieb die Pulszahl immer gering, 28—32 in der Minute. In diesem verbesserten Zustande verblieb das Herz 2¼ Stunden, worauf ich der Blutmischung noch **400 mg** UO_3 zusetzte.

Wieder trat ein Ueberwiegen der Diastole, Schwächung der Systole und Sinken der Stromgeschwindigkeit von 4 ccm auf 1 ccm ein, aber die Pulszahl blieb dieselbe, d. h. 28 in der Minute. Nach wenigen Minuten erfolgte jedoch auch jetzt eine Erholung des Herzens. Die systolischen Zusammenziehungen wurden vollkommener, die Stromgeschwindigkeit stieg wieder auf 4 ccm, um jedoch sofort spontan auf 3 ccm zurückzugehen. So verblieb das Herz auch die folgenden 1½ Stunden, worauf ich nochmals **400 mg** UO_3 hinzufügte.

Auch jetzt erfolgte eine grössere Volumzunahme des Herzens während der Diastole und eine hochgradige Abschwächung der systolischen Contractionen, so dass letztere nur an der Herzspitze einigermassen zu bemerken waren. Die Pulszahl blieb jedoch immer constant, 26—28 in der Minute, und die Stromgeschwindigkeit betrug 2—3 ccm. Nach einigen Minuten erholte sich das Herz wieder und die Contractionen wurden ausgiebiger.

Der ganze Versuch dauerte 5 Stunden, und das Herz schlug noch weiter fort. Es strömte also durch das Herz während mehrerer Stunden im Ganzen 1,0 g UO_3, d. h. 40—50 Mal so viel UO_3, als zu einer Vergiftung des Frosches nöthig wäre, und dennoch trat keine bleibende Störung am Herzen ein.

Eine Wiederholung des Williams'schen Versuchs führte zum selben Resultat, indem nach Zusatz sehr grosser Giftmengen eine bedeutende diastolische Volumzunahme des Herzens mit Verminderung der systolischen Zusammenziehungen eintrat, um aber nach einigen Minuten zum Status quo ante zurückzukehren.

Es folgt also aus letzteren Versuchen, dass bei den Vergiftungen der Frösche mit tödtlichen Dosen des Doppelsalzes das Herz nicht unmittelbar durch das Gift irreparabel beeinträchtigt wird.

Alles dies gilt natürlich nicht von den einfachen Uransalzen, welche sowohl für Flimmerzellen als für Nerven, Muskeln und für das isolirte Herz sehr stark giftig sind.

5. Wirkung auf die Gefässe.

Die Wirkung des Doppelsalzes auf die Gefässe studirte ich an Nieren eben geschlachteter Ochsen. Vom Momente des Todes der Ochsen bis zum Beginn des Durchströmungsversuches vergingen höchstens 40 Minuten. Die Nieren wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von Kobert und Thomson beschriebenen Weise ausgeführt, die in diesen Institutsarbeiten oft besprochen worden ist.

Die von mir vorgenommenen 3 Durchströmungsversuche haben in übereinstimmender Weise gezeigt, dass das Doppelsalz, auch in sehr kleinen Mengen dem Blute zugesetzt, eine erhebliche Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit, also eine Erweiterung der Gefässe bewirkt. Die Einwirkung des Giftes auf die Gefässe manifestirte sich stets sofort, und nur bei den sehr kleinen Giftzusätzen erst nach ein Paar Minuten.

Drücken wir den Geschwindigkeitszuwachs in Procenten aus und berechnen wir die zugesetzte Menge Doppelsalz auf UO_3 und pro 1000 ccm Blut, so erhalten wir folgende Durchschnittszahlen:

Pro Mille Gehalt des Blutes an Gift	Zuwachs an Stromgeschwindigkeit
1,25	123,50%
1,00	100,00 „
0,25	66,66 „
0,12	61,90 „
0,05	51,24 „
0,03	42,42 „
0,02	50,00 „
0,01	33,00 „

Wie lange diese Stromverbreiterung angehalten haben würde, wurde nicht untersucht, da die Durchströmungen mit dem vergifteten Blute immer nur kurzdauernde waren, 1 bis höchstens 3 Minuten.

Während also das Herz den kleinen Mengen des Doppelsalzes gegenüber sich ganz indifferent verhielt und nur nach sehr grossen Dosen eine vorübergehende Schwächung seiner Thätigkeit darbot, reagiren die peripheren Gefässe auch auf die kleinsten Quantitäten des Doppelsalzes sofort mit einer Erweiterung, deren Dauer ich allerdings nicht untersucht habe.

Wir werden später eine Thatsache kennen lernen, durch welche die Erweiterung sich vielleicht mit erklären lässt. Vorläufig erwähne ich bloss, dass bei den Durchströmungsversuchen sich die überraschende Thatsache wahrnehmen liess, dass das aus der Vene ausströmende vergiftete Blut eine auffallend hellrothe

Farbe besass. Dieser Umstand regte mich zu einer weiteren Reihe von Versuchen an, deren Ergebniss ich im folgenden Capitel mittheile.

Eine Niere, welche während der ganzen Zeit des Versuchs von 625 mg UO_3 durchströmt wurde, untersuchte ich mikroskopisch. Trotzdem aber, dass Uran ein sehr intensives Nierengift darstellt und die durchgeflossene Menge eine enorm grosse, nach Litern sich berechnende war, liessen sich keine parenchymatösen Veränderungen an der Niere nachweisen.

Ich stimme daher Blumberg[1]) bei, der auf Grundlage seiner Durchströmungsversuche die Ansicht ausspricht, dass die Nierenepithelien der zu den Durchströmungsversuchen angewandten Nieren bereits abgestorben und daher nicht mehr reactionsfähig sind. Umgekehrt aber zeigen meine Versuche aufs beste, dass die Gefässe der eben herausgeschnittenen Niere nicht todt sind, sondern ausserordentlich fein auf Vergiftungen reagiren, und zwar proportional der Giftdosis.

6. Wirkung des Doppelsalzes auf das Blut.

3 Reagensröhrchen wurden aufgestellt; das eine war leer, in dem anderen befand sich 1 ccm einer 1%igen Urannitratlösung und im dritten 1 ccm der Doppelsalzlösung, welche 2,5 % UO_3 enthielt. Liess man nun in diese Reagensröhrchen frisch aus der Ader entnommenes, also undefibrinirtes Blut hineinfliessen, so bemerkte man, dass im zweiten Reagensröhrchen, wo das Urannitrat sich befand, sofort ein braunschwarzes Coagulum entstand, während im ersten, wo kein Zusatz war, das Blut erst nach circa 3 Minuten zu einem braunrothen Coagulum wurde, und im dritten, wo das Doppelsalz sich befand, überhaupt gar keine Gerinnung eintrat, sondern das Blut blieb hellroth und flüssig. Dass die beiden Salze sich verschieden verhalten würden, liess sich unter Berücksichtigung der beiden Salzen innewohnenden verschiedenen Eigenschaften vermuthen, und desshalb wählte ich auch zu meinen weiteren Untersuchungen das den Eiweisslösungen gegenüber indifferente Doppelsalz. Dasselbe zeigte, dem Blute zugesetzt, noch folgende interessante Eigenschaften.

Es wurden 6 offene Reagensröhrchen aufgestellt, in 4 wurde das Doppelsalz hineingebracht mit folgenden Mengen UO_3: 10 mg, 1 mg, 0,5 mg und 0,1 mg. Dann wurden alle 6 Reagensröhrchen mit je 25 ccm einer Mischung von 1 ccm defibrinirtes Rinderblut auf 99 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung versetzt und im warmen Zimmer aufbewahrt. Nach 16 Stunden waren in den 2 Reagensröhrchen ohne Giftzusatz die Blutkörperchen fast ganz aufgelöst (wohl durch Fäulniss) und das Hämoglobin, mit Ausnahme der obersten Schichten, war reducirt, während in den anderen 4 Reagensröhrchen die Blutkörperchen wohlerhalten O-haltig geblieben waren und sich gut abgesetzt hatten.

---

[1]) Vgl. J. Blumberg, Ueber die vitalen Eigenschaften isolirter Organe. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. Dieselbe wird später in diesen Arbeiten zum Abdruck kommen.

Ein gleicher Versuch, von Neuem angestellt, war von demselben Erfolg.

Aehnliche Versuche, aber mit luftdicht verschlossenen Fläschchen wiederholt, zeigten dasselbe Resultat in noch plausiblerer Weise. Während die unvergiftete Blutkochsalzmischung nach 16 bis 19 Stunden vollkommene Reduction des Hämoglobins zeigte, blieben bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins viel längere Zeit erhalten, und zwar

bei Zusatz von 0,05 mg UO_3 auf 10 ccm Blutmischung oder 5,0 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutmischung **3 Mal 24 Stunden** lang;

bei Zusatz von 0,01 mg UO_3 auf 15 ccm Blutmischung oder von 6,6 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutlösung ebenfalls **3 Mal 24 Stunden** lang, ja noch länger;

bei Zusatz von 0,5 mg UO_3 auf 15 ccm Blutmischung oder von 33,3 Theilen UO_3 auf 1000000 Theilen Blutmischung **7 Mal 24 Stunden.**

Ausserdem waren auch bei diesen Versuchen die rothen Blutkörperchen der unvergifteten Blutkochsalzmischung nach ein Paar Tagen ganz aufgelöst, während die der vergifteten Blutmischung noch einige weitere Tage wohlerhalten blieben und sich mit schön hellrother Farbe auf dem Boden absetzten.

Eben solche Versuche, mit in destillirtem Wasser (im Verhältniss von 1 : 100) gelöstem Blut mehrfach wiederholt, zeigten dieselben Erscheinungen; während die Blutlösung ohne Doppelsalz durchschnittlich nach 20 Stunden reducirtes Hämoglobin zeigte, waren bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins noch längere Zeit, meist noch mehrere Tage danach, erhalten. Folgende Vergleichstabelle giebt die Zeiten der Reduction des Oxyhämoglobins bei Zusatz verschieden grosser Mengen des Doppelsalzes an, wobei zu bemerken ist, dass ohne Zusatz des Doppelsalzes die Reduction nach circa 20 Stunden eintrat. Die Reduction erfolgte dagegen bei Zusatz von

5,0 Theilen UO_3	auf 1000000 Thle. Rinderblutlösung	nach 5,5 × 24 Stunden
6,6 „ „		„ 6 × 24 „
33,3 „ „		„ 10 × 24 „
66,6 „ „		„ 10 × 24 „

Mit Hundeblut angestellte entsprechende Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Es folgt also aus diesen Versuchen, dass das Urandoppelsalz ähnlich wie die Blausäure die Eigenschaft besitzt, noch in hunderttausendfacher Verdünnung dem Blute zugesetzt, die O-Abgabe des Hämoglobins bedeutend zu vermindern, und es erweist sich hiermit das Uran als ein Gift, welches, selbst in geringen Mengen in den Kreislauf gebracht, von deletärer Wirkung auf den Organismus sein muss, indem es die innere Athmung bedeutend zu hemmen vermag. Die bei den Durchströmungsversuchen beobachtete gefässerweiternde Wirkung lässt sich vielleicht durch diese innere Erstickung erklären.

Wir haben unsere Fläschchen mit der Blutlösung im diffusen

Sonnenlicht gehalten und diese Versuche im Mai bei starker Hitze ausgeführt. Es ist anzunehmen, dass im Winter die Resultate noch eclatanter ausfallen.

Kleinere Zusätze als 0,5 mg UO_3 pro 100 ccm Blutlösung (oder 5 Theile UO_3 pro 1000000 Theile Blutlösung) erwiesen sich als nicht mehr wirksam; sehr grosse Zusätze des weinsauren Uranoxydnatrons dagegen verhinderten die Wirkung einfach aus dem Grunde, da die beigemengte Weinsäuremenge schon so beträchtlich war, dass sie durch ihre reducirende Kraft die Wirkung des Urans übercompensirte.

VII. Resorption und Ausscheidung des Urans.

Dass das Urannitrat von der Magendarmschleimhaut aus resorbirt wird, folgt aus dem vorliegenden Material unbedingt. Denn nach sämmtlichen stomachalen Applicationen desselben traten die typischen Vergiftungserscheinungen ein. Was aber das Doppelsalz betrifft, so müssen wir eine geringere Resorptionsfähigkeit desselben durch die Magendarmwand annehmen.

Es folgt dies

1. aus dem Verhalten der Vögel, welche im Grossen und Ganzen dem Doppelsalze gegenüber allerdings eine gewisse Widerstandsfähigkeit aufweisen, aber dennoch per os bei weitem grössere Quantitäten derselben, als bei subcutaner Application, ohne auffallende Krankheitssymptome vertrugen;
2. in noch eclatanterer Weise aus den Versuchen an Ratten. Diese Thiere, welche bei den subcutanen Injectionen des Doppelsalzes noch empfindlicher als Hund, Katze und Kaninchen sich erwiesen, vertrugen dagegen per os sehr bedeutende Mengen des Doppelsalzes, wie 1,0 g UO_3 pro Kilo;
3. endlich haben wir auch an Hunden die Beobachtung gemacht, dass sie bei innerlicher Darreichung von 65 mg UO_3 pro Kilo in Form des Doppelsalzes bloss eine vorübergehende Albuminurie und Glycosurie zeigten, sich darauf aber vollkommen erholten, während andere Hunde, denen die äquivalente Menge des Giftes in Form des Urannitrats per os verabfolgt worden war, das typische Bild der intensiven Intoxication mit letalem Ausgange nach 3 × 24 Stunden aufwiesen.

Es kann aus diesem Verhalten der Uransalze der Schluss gezogen werden, dass die Resorption derselben von der Magendarmschleimhaut aus nur nach vorheriger Anätzung der Schleimhautepithelien erfolgt.

Das Urannitrat greift stark die Schleimhaut an, daher ist es auch stets resorbirt worden, in welcher Concentration es auch gegeben wurde. Das Doppelsalz dagegen ätzt in kleinen Quantitäten, resp. in verdünnter Lösung fast gar nicht. Nur grössere Quantitäten, resp. stärkere Lösungen waren im Stande, eine Alteration der Schleimhautepithelien hervorzurufen. Ich nehme daher an, dass vom dargereichten

Urannitrat eine grosse Menge resorbirt wurde, während vom Doppelsalze nur ein kleiner Bruchtheil zur Resorption gelangt, indem vielleicht nur eine kleine Schleimhautstelle, die besonders stark der Doppelsalzlösung ausgesetzt war, eine geringe Läsion erfahren hatte und für einen kleinen Theil des Giftes durchlässiger wurde.

Ich glaube somit das Uran in die Gruppe derjenigen Metalle einreihen zu müssen, die in Form ätzender Salze von der Magendarmschleimhaut wohl und leicht resorbirt werden, in Form der Doppelsalze aber nur nach erfolgter Läsion der Intestinalmucosa.

Betreffs der Ausscheidung des Urans in Se- und Excreten kann ich nur auf die Literatur hinweisen. Wie oben hervorgehoben, fand Rabuteau Spuren des Urans in der Galle des mit essigsaurem Uranoxyd vergifteten Hundes, während er im Harn das Metall nicht finden konnte. Chittenden dagegen fand das Uran wohl im Urin seiner per os mit Urannitrat vergifteten Kaninchen.

Ich selbst habe diese Frage experimentell nicht verfolgt, glaube aber immerhin annehmen zu müssen auf Grundlage der hochgradigen Veränderungen an den Nieren und an der Magendarmschleimhaut selbst subcutan mit Uran vergifteten Thiere, dass das Uran durch die Nieren und durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird.

Résumé.

Ueberblicken wir die von uns gewonnenen Resultate, so sehen wir, dass das Uran, wenn es von der Magenschleimhaut resorbirt oder durch subcutane Injection dem thierischen Organismus einverleibt worden ist, ein eminent giftiges Metall darstellt. Nach so kleinen subcutanen Dosen wie **0,5—2 mg** UO_3 pro Kilo erfolgt noch unter den intensivsten Vergiftungserscheinungen der Tod.

Bemerkenswerth ist, dass sehr kleine subcutane Dosen des Uranoxyds (wenige Milligramm pro Kilo) fast ebenso rasch tödtlich wirken wie bedeutend grössere. Bei grossen Dosen tritt nur die intensivere Affection der betroffenen Organe mehr in den Vordergrund.

Es ist ferner hervorzuheben, dass in den ersten Tagen nach der Vergiftung, mit Ausnahme des pathologischen Harns, keine auffallenden Erscheinungen zu constatiren sind. Dafür stellen sich aber späterhin die deletären Wirkungen mit um so gesteigerter Energie ein. Das ganze Krankheitsbild trägt demnach einen exquisit subcutanen Charakter.

Aus dem gesammten Befunde folgt zunächst, dass das Uran mit den anderen Metallen die den letzteren eigenthümlichen giftigen Eigenschaften ebenfalls theilt. Es ruft eine sehr schwere Gastroenteritis hervor, namentlich wenn es in Form des intensiv ätzenden Urannitrats und Uranacetats per os dargereicht wird. Die gesammte Darmschleimhaut erscheint von zahlreichen hämorrhagischen Geschwüren durchsetzt. Es bewirkt selbst in so kleinen subcutanen Dosen wie **1 mg** UO_3 pro Kilo eine intensive parenchymatöse und nach **2 mg** UO_3 pro Kilo eine exquisit hämorrhagische Nephritis. Es hat ferner

die schwersten Lähmungserscheinungen zur Folge, die in relativ kurzer Zeit wie 1—2 Tagen den Tod nach sich ziehen. Allerdings dürfte vielleicht auch eine urämische Intoxication in Folge der bedeutenden prämortalen Anurie hier mit im Spiele sein.

Wie aber an gehöriger Stelle hervorgehoben, entfaltet das Uran in viel geringeren Dosen deletäre Wirkungen als alle anderen Metalle.

Es unterscheidet sich ferner wesentlich von anderen Metallen durch folgende Eigenthümlichkeiten:

Es erzeugt ausser den bedeutenden Hämorrhagien in der Magendarmschleimhaut und in der Niere noch zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengrosse Ecchymosen am Pericard, Endocard und in der Musculatur des Herzens, ebenso wie in der Leber, wie es besonders beim Versuch XV (vgl. S. 21) der Fall war, so dass der Eindruck gewonnen wird, dass das Uran direct die Gefässwand sehr erheblich alterirt.

Dass letztere von diesem Metall in der That beeinflusst wird, ersieht man auch aus den Durchströmungsversuchen, die bei geringem Zusatz des Giftes zum Blut eine sofortige beträchtliche Gefässerweiterung zur Folge hatten. Diese Alteration der Gefässwand hängt aber ganz bestimmt mit der von mir beobachteten Beeinflussung des Blutes durch das Uran zusammen, welche in einer erheblichen Behinderung der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins besteht. Durch diese Eigenschaft die Reduction des Oxyhämoglobins zu hemmen, kommt das Uran der Blausäure sehr nahe, welche nach Geppert[1]) eine derartige Functionsstörung der Gewebe bewirkt, dass letztere den O, der ihnen geboten wird, nicht mehr aufnehmen, indem sie unter dem Einfluss der Blausäure die Fähigkeit verloren haben, den Sauerstoff an sich zu ziehen. Eine Veränderung des Blutes selbst stellt Geppert in Abrede, während Kobert[2]) behauptet, dass die Sauerstoffzehrung im Blute durch Blausäure noch bei einer Verdünnung von 1 : 1000000 wesentlich retardirt wird. Er pflegt diesen Versuch sogar in seinen Vorlesungen zu demonstriren. Ich kann auf Grundlage meiner Experimente nicht entscheiden, ob die Ursache der retardirten Sauerstoffabgabe des Hämoglobins unter dem Einfluss des Urans in einer Veränderung des Hämoglobins selbst oder in einer Veränderung der im Blute enthaltenen reducirenden Stoffe liegt. Es bedarf hier vielmehr ähnlicher Respirationsversuche und Blutgasanalysen, wie sie Geppert angestellt hatte. Wie dem aber auch sei, Thatsache ist, dass unter dem Einfluss des Urans die Sauerstoffzehrung im Blute stark retardirt wird, und diese Thatsache kann auch behülflich sein, um einige Erscheinungen der Uranvergiftung zu erklären.

Die Gefässerweiterung nach Zusatz des Urans zum Blute entsteht vielleicht aus dem Grunde, weil letzteres durch das schwer

---

[1]) Geppert, Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. Separatabdruck aus Bd. 15 der Zeitschrift für klinische Medicin.

[2]) Sitzungsberichte der Naturforscher-Gesellschaft bei der Universität Dorpat, redigirt von Prof. Dragendorff, Bd. 8, 1889, p. 444 und Bd. 9, 1889, p. 119. Ausführliches über diesen Punkt wird der Herausgeber dieser Arbeiten an anderer Stelle veröffentlichen.

reducirbar gewordene Oxyhämoglobin gleichsam wie venöses, sauerstoffarmes Blut auf die Gefässwandungen einwirkt und wie letzteres dieselben erweitert. Diese Eigenschaft des venösen Blutes wurde schon längst von Ludwig und Mosso in Leipzig nachgewiesen.

Das durch Uranzusatz schwer reducirbar gewordene Oxyhämoglobin kann auch als Ursache der intensiven Ernährungsstörungen der Gewebe betrachtet werden. Indem der Sauerstoff nicht mehr in der normalen Weise vom Hämoglobin an das Gewebe abgegeben wird, müssen Ernährungsstörungen der empfindlichsten Gewebe und Organe erfolgen. Die Nieren, die Leber, das Nervensystem sind ja solche gegen Alteration der inneren Athmung höchst empfindliche Organe; daher werden sie auch bei der Uranintoxication in so hohem Grade angegriffen.

Diese behinderte Sauerstoffabgabe des Hämoglobins an die Gewebe steht ferner gewiss in einem causalen Zusammenhange mit dem gesteigerten Gewebszerfall, welchen Chittenden durch genauere Versuche festgestellt hat und welcher sich besonders in der bedeutenden Abmagerung der Versuchsthiere kundgiebt.

Endlich steht dieses Verhalten des Oxyhämoglobins höchst wahrscheinlich mit der vorübergehenden Glycosurie nach Uranvergiftung im Zusammenhange. So lange nämlich das Uran noch im Blute kreist und die innere Athmung stört, wird die Verbrennung des Zuckers behindert und letzterer daher im Harn unverändert ausgeschieden; sobald aber das Uran auf irgend welchem Wege ausgeschieden worden ist, stellt sich die innere Athmung wieder her, und der Zucker wird wieder in normaler Weise verbrannt. Bemerkenswerth ist, dass schon Leconte das Auftreten von Glycosurie nach der Uranvergiftung durch innere Respirationsstörungen erklärte, nur führte er letztere hypothetisch auf eine Contraction der Lungengefässe zurück, welche die Circulation in der Lunge hochgradig erschweren und bedeutende venöse Stauungen veranlassen sollte. Dieser Leconte'schen Erklärung kann ich nicht beistimmen, sondern glaube in dem erst von mir constatirten Verhalten des Blutes unter dem Einfluss von Uran die Ursache der gestörten Gewebsathmung und zum Theil auch der consecutiven Glycosurie gefunden zu haben. Chittenden endlich will die Glycosurie auf eine directe Beeinflussung der Leberzellen durch das Uran zurückführen, in dem Sinne, dass entweder in ihnen die Aufspeicherung von Kohlenhydraten verhindert wird, oder dass sie alles aufgespeicherte Kohlenhydratmaterial in abnormer Menge an das Blut abgeben. Ich habe die Ueberzeugung, dass auch an entleberten Gänsen der Urandiabetes auftreten wird, womit Chittenden widerlegt sein würde. Leider ist dieser Versuch sehr schwierig, da der Urandiabetes langsam auftritt, die entleberten Gänse aber meist nicht lange leben. Aus diesem Grunde muss ich die Anstellung dieses entscheidenden Versuches geschickteren Experimentatoren überlassen.

Bei der ungeheuren Giftigkeit der löslichen Uransalze hielt es Prof. Kobert für geboten, die Aufnahme derselben in die Giftliste des russischen Reiches zu beantragen, ein Verlangen, welchem der Medicinalrath auch sofort nachgekommen ist. Möchten andere Staaten bald dasselbe thun.

II.

Ueber die Wirkungen des Wolframs.

Von

Jacob Bernstein-Kohan aus Odessa.

Einleitung.

Als ich mich an Prof. Kobert mit der Bitte um ein Thema zu einer Dissertation wandte, schlug dieser mir vor, die im Obigen abgedruckten Untersuchungen über das Uran auch auf das Wolfram auszudehnen.

Meine Aufgabe bestand also darin, die Wolframsalze in ihrer Wirkung und ihrem Verhalten zum thierischen Organismus zu untersuchen und die Stelle des Wolframs im toxikologischen Sinne in der Reihe der Metalle zu bestimmen. Diese und dergleichen Untersuchungen über solche im praktischen Leben bisher relativ wenig verwerthbare Elemente wie Wolfram scheinen vielen, sogar der Gelehrtenschaar angehörigen Männern nicht rationell zu sein, und ich möchte desshalb hier die Gründe anführen, aus denen mir eine solche Untersuchung als eine doch im höchsten Grade wünschenswerthe und rationelle erscheint.

Erstens ist jede gründliche Untersuchung aller Naturelemente wissenschaftlich berechtigt, wenn sie auch bisher noch so wenig im praktischen Leben in Gebrauch kommen, ja selbst wenn sie nie in Gebrauch kommen werden. Es kann zweitens nie vorausgesehen werden, ob nicht eine scheinbar für die Praxis zunächst unnütze Untersuchung einmal für das Leben von grösster Bedeutung werden wird, wenigstens haben wir dafür in der Geschichte der Wissenschaften schon jetzt viele Belege. Schon allein von diesem Standpunkte aus ist eine mit allen Mitteln der wissenschaftlichen Forschung ausgeführte Untersuchung des Wolframs, als eines Naturelementes, völlig berechtigt. Es giebt drittens einen in der Wissenschaft nicht etwa nur erst einmal aufgestellten Satz [1]), dass chemische Gruppen auch therapeutische

---

[1]) Man vergleiche darüber Henry Broadbent, Transactions of the clinical Society, Vol. 2, 1869, p. 122; Ch. Richet, De l'action chimique des

Gruppen bilden, d. h. dass Körper, welche chemisch analoges Verhalten zeigen, auch analog auf organische Functionen wirken. Bei der bedeutenden Uebereinstimmung, die die einzelnen Glieder der Gruppe der Schwermetalle unter einander zeigen, ist es daher von nicht geringem Interesse, die Salzverbindungen der übrigen hierher gehörigen Metalle auch in ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus zu untersuchen. Es ist also von diesem Standpunkte aus eine Untersuchung des Wolframs nach der des Urans höchst wünschenswerth. In dieser Hinsicht war es meine Aufgabe, zu bestimmen, ob für Wolfram der nur noch von wenigen anerkannte, von den meisten schon verworfene Satz gilt, dass die Art seiner Wirkung nach seiner chemischen Gruppe und die Intensität seiner Wirkung im Vergleich mit anderen Elementen der Gruppe nach seinem Atomgewicht bestimmt werde, oder ob hier etwa der von S. Botkin[1]) für Cs und Rb nachgewiesene Satz gilt, dass die Art und der Grad der Wirkung sich nach dem Mendelejew'schen System der Elemente bestimmen lässt.

Es ist endlich Wolfram ein keineswegs etwa nur wenig verwerthbares Element, sondern hat vermuthlich eine grosse Zukunft. Wenn dann seine Fabrikation denjenigen Umfang annehmen wird, welcher in letzter Zeit z. B. von G. Heppe[2]) als wünschenswerth erklärt worden ist, könnte eine neue Reihe von Gewerbekrankheiten auftreten, die nur durch eine Untersuchung der Wirkung des Wolframs auf den Organismus würden erklärt werden können. Um eine Vorstellung zu geben, in wie vielen Zweigen der Industrie Wolfram schon jetzt Anwendung gefunden hat, will ich einige seiner sehr vielen Industriepräparate nennen, die ich aus verschiedenen Zeitungen zusammengestellt habe.

Vor 30 Jahren, so berichtet der genannte Heppe, wurde Wolfram zum ersten Mal zu Wolframstahl verwendet und hat sich seit der Zeit als bester Ersatz für Eisenstahl bewährt, besonders da es billiger ist und sich den atmosphärischen Einflüssen gegenüber viel widerstandsfähiger erweist als reiner Eisenstahl. Nach L. Schneider[3]) ist letztere Eigenschaft der Wolframbeimengung ausschliesslich zuzuschreiben; je mehr Wolfram, desto härter ist der Stahl und desto schwerer geht er chemische Verbindungen mit Eisen ein, wie es im gewöhnlichen Stahl das Si, P, C und dergl. thun. Durch diese seine Härte und ungewöhnliche Zähigkeit eignet sich der Wolframstahl besser als gewöhnlicher Stahl zur Bereitung von Meisseln, Bohrern, Drehstühlen, Hobeleisen, Hobelmaschinen für Eisen und Stahl, Schienen, Radeisen, Lokomotiven, Achsen, Puddeleisen, zum Zähemachen von Neusilber, Gold, Silber, Blei etc.[4]). Für telegraphische Apparate ist endlich der Wolframstahl geeigneter als Stahl ohne Wolfram, da

---

différents métaux sur le coeur. Compt. rend. T. 94, 1882, p. 742; Ch. Richet, De la toxicité comparée des différents métaux, ibidem T. 93, 1881, p. 649.

[1]) Sergei Botkin, Dissertation, St. Petersburg 1888. Russisch.

[2]) Chemisches Centralblatt 1887, p. 156.

[3]) Jahresbericht über die Leistungen der chemischen Technologie von Wagner-Fischer, 1885, p. 21.

[4]) Chemisches Centralblatt 1873, Nr. 27, p. 428.

er den Magnetismus viel länger als reiner Stahl bewahrt[1]). Es wird daher Wolfram in letzter Zeit in Massen aus seinen Erzen erzeugt und seine Präparate finden allmählig Verbreitung. So betrug für 1881 allein in Oesterreich die Bergbau- und Hüttenproduction der Wolframerze 625 Tonnen[2]). Viele Fabriken arbeiteten der grossen Billigkeit und leichten Darstellung wegen schon lange heimlich mit Wolframzusatz zu gewöhnlichen Stahlpräparaten; so z. B. enthalten die nordamerikanischen Stückerze 74—76 % Wolframsäure, die englischen enthalten bis 80 % und das französische Erz aus Limoges bis 72 %. In Rosswein in Sachsen befasst sich die Fabrik von Theodor Kniesche ausschliesslich mit der Herstellung von Wolframmetall und Wolframpräparaten, und beschäftigt viele Hunderte von Arbeitern[3]). In Hannover liefert schon seit Jahren für die französische Armee der Fabrikant Biermann, der sich auch speciell mit Wolframpräparaten beschäftigt, Säbelklingen aus Wolframstahl, die so gut sein sollen, dass sie den Damascenerklingen nicht im geringsten nachstehen[4]).

Aber nicht nur als Ersatz des Eisens ist Wolfram in der Industrie verwerthet. Die vielen bronzeglänzenden Farben, welche die Salze der Wolframsäure bilden, wie z. B. wolframsaures Nickeloxydul (hellgrün), Chromoxyd (dunkelgrün), Cobaltoxydul (violett), Zinnoxydul (indigoblau), Eisenoxyd (chamois), Baryumoxyd (weiss) und endlich die Wolframsäure selbst als hellgelbe Farbe[5]), haben schon längst in der Färberei und Druckerei eine Anwendung erhalten, und die Fabrik von Bartels in Hannover bereitet sie dem entsprechend in grossen Mengen[6]). Diese Farben haben einen grossen Vorzug vor den gewöhnlichen, da sie mit Caseïn zusammen ein von dem Erfinder G. H. E. Bering als Glutine bezeichnetes Präparat bilden, welches den damit bestrichenen gefärbten Tapeten und Zeugen ausser dem Bronzeglanz auch noch eine gewisse Dicke verleihen[7]). Diese Farben oder das wolframsaure Natron für sich allein geben ferner dem angestrichenen Gegenstand eine Widerstandsfähigkeit gegen Feuer und werden daher sehr gerne zu Theaterzwecken etc. benutzt. So werden z. B. die Tricotkleider der Ballettänzerinnen durch Imprägniren mit wolframsaurem Natron gegen Feuer geschützt. Zugleich aber werden die imprägnirten Stoffe durch das hohe specifische Gewicht des wolframsauren Natrons schwerer gemacht[8]), was z. B. bei Seidenstoffen dem Händler sehr angenehm ist.

Als schöne Farbe kommt Wolfram auch in der schwarz-violetten Tinte von Wilkinson in Brüssel[9]) in Gebrauch und findet dort grossen Beifall, da die Tinte erfahrungsgemäss die Schreibfedern nicht

---

[1]) Berg- und Hüttenm. Ztg. 1873, Nr. 32, p. 215.
[2]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1882, p. 223.
[3]) Chemisches Centralblatt 1887, p. 155.
[4]) Chemisches Centralblatt 1873, p. 816.
[5]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1869; Chemisches Centralblatt 1871, Nr. 44, p. 704; Berg- und Hüttenm. Ztg. 1871, Nr. 30, p. 347; Illustrirte Gew.-Ztg. 1871, p. 8.
[6]) Chemisches Centralblatt 1873, Nr. 27, p. 428.
[7]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1879, p. 1091.
[8]) Chemisches Centralblatt 1884, p. 284.
[9]) Jahresbericht von Wagner-Fischer, 1876, p. 1065.

angreift, sich beim Stehen nicht absetzt und nicht dick und schimmelig wird.

Mit einer Leimlösung digerirt, liefern die Wolframsalze eine kautschukartige Masse, die man oft als Kitt gebraucht[1]) und die Sonnenschein als Ersatz des theureren Eiweisses vorgeschlagen hat[2]), um die Baumwolle zu „animalisiren", d. h. der Wolle ähnlich und mit Anilinfarben färbbar zu machen.

Es findet endlich das Wolfram auch Anwendung als Reinigungsmittel des Leuchtgases von Schwefelverbindungen, indem das Gas, durch Wolframerze in gepulvertem Zustande bei 280—300° geleitet, von seinen Schwefelverbindungen am besten und völlig befreit wird[3]).

Diese kurze unvollständige Skizze der Anwendung des Wolframs und seiner Präparate in der Industrie giebt uns eine Vorstellung davon, was für eine Zukunft Wolfram noch hat, und wie viel Arbeiter schon jetzt eventuell der Gefahr ausgesetzt sind, an chronischer Wolframvergiftung zu erkranken, ohne dass die Wissenschaft eine genaue Studie speciell über die Wirkung des Wolframs auf den Organismus besitzt. Eine Erklärung dafür, dass uns bis jetzt noch keine auf derartige schädliche Wirkung hindeutenden ärztlichen Beobachtungen vorliegen, ist nicht schwer zu finden. Zunächst wäre daran zu erinnern, dass die Anwendung der Wolframpräparate erst seit relativ wenigen Jahren eine grössere Ausdehnung gewonnen hat. Und gerade dort, wo jene Präparate bis jetzt in ausgedehntem Masse Anwendung gefunden haben, bei grösseren Bestellungen, sind für eine Schädigung der Gesundheit so mannigfache andere Ursachen vorhanden und ist eine exacte Krankenbeobachtung mit solchen Schwierigkeiten verknüpft, dass es uns geradezu überraschen müsste, wenn etwaige durch die Wolframpräparate veranlasste Krankheitserscheinungen von den in der Toxikologie sehr unbewanderten Fabrikärzten wirklich auf den Umgang mit dem Wolfram zurückgeführt worden wären. Bedenken wir doch nur, wie oft selbst Krankheitserscheinungen, die durch Intoxication mit genau studirten Stoffen herbeigeführt sind, lange Zeit verkannt wurden, bis vielleicht erst ein Zufall die wirkliche Krankheitsursache aufdeckte. Bei der ungeheuren Giftigkeit des Urans musste jedenfalls dem russischen Staate daran liegen, zu wissen, ob auch die Wolframverbindungen gesetzlicher Controle unterworfen werden müssen.

Es ist somit ein eingehenderes Studium der Wolframwirkungen nicht nur im richtig aufgefassten wissenschaftlichen Sinne von hohem Interesse, sondern auch von dem engen, praktischen, unecht wissenschaftlichen Standpunkte aus völlig berechtigt, ja unbedingt nothwendig.

---

[1]) Dingler's Polyt. Journal Bd. **197**, p. 545.

[2]) Chemisches Centralblatt 1870, Nr. 48, p. 767.

[3]) Fred. Versmann und Jul. v. Quaglio in London. Ref. Berliner Berichte Bd. **12**, 1879, p. 2272b. Engl. Patent Nr. 5291 vom 27. Dec. 1878.

I. Historisches.

Nach alten Bergordnungen zu schliessen, wird zugleich mit der Entdeckung der Zinnzwitter [1]) auch des Wolframs von den Bergleuten zuerst Erwähnung gethan. Der Name wird dort [2]) allerdings nicht genannt, es wird aber den „Schmeltzern" die Verpflichtung auferlegt, die eingelieferten Erze auf „Wildigkeit" zu untersuchen, eventuell zur Vorreinigung und besseren Sonderung der Zinnsteine zurückzugeben. Die „Schmeltzer" werden sogar für den Schaden, welchen die unreinen Erze den Gewerben bringen könnten, verantwortlich gemacht. In einem im Jahre 1710 im Verlag von Johann Christoph Zimmermann in Dresden erschienenen Bergbuche von Christoph Herttwig [3]) ist eine Angabe über Wolfram vorhanden, die vom Jahre 1564 stammt und die ausführlichste aus dem 16. Jahrhundert ist, wesshalb ich sie hier vollständig anführe: „Haben uff denen | um Ehrenfriedensdorff (Zinnsteinbergwerke) gelegenen Zinngebäuden | die allda gewonnenen Zwitter [4]) | von Anfang her | eine solche wilde und kalte Berg-Arth mit sich geführet | dass ehe und bevor diese wilde Berg-Arth | in gewissen Brennöfen | abgerauchet worden | die Zwitter nicht zu gute gemacht noch geschmolzen werden können | von welchem Abrauchen alsdann ein so starker gifftiger Rauch in die Lufft gestiegen | dass er sich darauff | wie in einem dicken Reiff | resolviret | herab gefallen | und in selbiger Gegend Aecker und Wiesen zu nichte gemacht und verderbet." Diese Angabe ist entnommen dem „Informat des Berg-Schöppen-Stuhls zu Freyberg den II. Januarii 1564 fol. 28 ad requisitionem Justi Friedlebens zum Geyer". Dieser schädlichen Rauchwirkung wegen, welche dem ganzen Zusammenhange nach hier nicht auf Arsen bezogen werden kann, hat im „Anno 1564 | der damalige Landesfürst | Churfürst Augustus, glorwürdigsten Andenkens Hieronymo Zürchen ausschliesslich die einzige Privilegie ertheilt, dies Bergwerk zu treiben, sonst Niemandem." Und das war auch nicht ohne viele Mühe und Verhandlungen zu erreichen. In demselben Buche finden wir auf p. 426 die erste Beschreibung des Wolframs: „Wolffert | oder Wolffram. § 1. Ist eine schwartze Berg-

---

[1]) Unter Zinnzwitter versteht man ein Gestein oder ein Erz, welches Zinnstein als Bestandtheil enthält.

[2]) Bergordnungen für Schlackenwalde, Zinnwald etc. vom Jahre 1544.

[3]) Neues und vollkommenes Berg-Buch, bestehend in sehr vielen und raren Berg-Händeln und Bergwerks-Bebräuchen, absonderlich aber über 200 vorhin noch nicht edirten und ans Licht gegebenen Berg-Urtheln und Abschieden | mit grossem Fleiss und Mühe | dergestalt colligiret und abgefasset |, dass bei nahe keine eintzige Materia in Berg-, Schmeltz- und Hammerwerks-Sachen | vorfallen mag so nicht unter einer gewissen Rubric | der Nothdurft nach | abgehandelt | und mit Allegirung gelehrter und bewährter Männer Schrifften | wie nicht weniger darzugehörigen Kayserlichen | Königlichen | Chur- und Fürstlichen Bergordnungen so wohl was deren Concordanz als auch Discrepanz betrifft | entschieden | und auf die leichteste Manier zu finden wäre | von Christoph Herttwig | J. U. Doctore | Stadt-Syndico | auch des Rathes und Berg-Schöppen-Stuhls zu Freyberg Assessore. Dresden u. Leipzig | in Verlegung Johann Christoph Zimmermann | 1710, p. 29.

[4]) p. 437, ibidem: „Zwitter: § I. Heisst das Gestein oder Ertz | so Zienstein führet."

Arth | siehet denen Zien-Graupen gleich | hält aber nichts[1]). Wenn man sie mit einem Eisen ritzt | so giebt es einen rothen | die Zien-Graupen aber einen weissen Strich. § 2. Etlicher ist lang-strahligt | etlicher siehet aber den Zien-Graupen ganz gleich: Ist dem Zien auch im Schmeltzen schädlich, macht das Zien hart und das ihm viel beim Schmeltzen abgeht."

Dergleichen Angaben finden wir auch in dem „Bericht vom Bergwerk" von Lähneyss[2]), so z. B.: „Aus Zienbergwerk hat es mancherley Arth als Wulffrum, Misspickel etc." Auch bei Besprechung des Zinns wird ferner Wolfram erwähnt[3]): „... wie wohl offtmals die Zwitter auch anderer Gestalt gleich einem Eisenstein desgleichen einem speissigem[4]) Wolffram gefunden werden."

In einem vierten Werk, das im Jahre 1744 in Berlin von Johann Gottfried Zügel[5]) publicirt wurde, wird Wolfram schon etwas genauer und wissenschaftlicher definirt: „Wolffram ist eine mineralische Blume, so meist aus schwefelichten oder koboldischen arsenikalischen Theilen auch kreussig[6]) gefunden, ist denen Bergleuten sonst gar wohl bekannt." Es wird dort zugleich auch die Begründung der Benennung angegeben: „Der Name Wolffram ist vom Wolf-Fresser genommen, da diese Zumischung die Zienausbruch bedeutend vermindert, daher Zienfresser oder Wolffram genannt wurde."

Alle bisher von mir erwähnten Angaben beziehen sich selbstverständlich auf Wolfram, als Begriff eines Minerals, eines Erzes. Der Begriff und der Name des Wolframs als eines chemischen Elementes ist wohl viel später entstanden, nachdem die Gebrüder d'Elhuyart[7]) aus dem Minerale Wolfram im Jahre 1785 dieselbe Säure dargestellt haben, welche schon im Jahre 1781 Scheele im schwedischen Schwerstein, Tungstein, entdeckt[8]) und Tungsteinsäure (Bergmann's Mineralsäure) benannt hatte. Aus der Säure stellten die Gebrüder d'Elhuyart bald das Metall dar und nannten es Wolfram nach dem Erz, aus dem dasselbe dargestellt wurde. Während die Anhänger Scheele's zu Ehren desselben das Metall Scheelium oder deutsch Scheel, und das Mineral, den Tungstein, welcher aus wolframsaurem Calcium besteht, Scheelit nannten, bürgerte sich in Deutschland der Namen Wolfram ein nach dem Mineral Wolfram, das eine Verbindung von wolframsaurem Eisenoxydul und Manganoxydul darstellt, in Frankreich und England aber der alte schwedische Name des von Scheele angewandten Minerals, Tungstène, Tungsten. Durch diese historischen Daten lässt sich die Mannigfaltigkeit der dieses

---

[1]) D. h. enthält kein Metall.
[2]) Lähneyss, Bericht vom Bergwerk, 1730, p. 21.
[3]) Ibidem p. 174.
[4]) „Speissig" heisst arsenhaltig, d. h. Speisse = Arsenmetalle in gesonderter Schicht beim Auswaschen und Ausschmelzen der Erze gebend.
[5]) „Gründlicher und deutlicher Begriff von dem gantzen Berg-Bau-Schmeltzwesen etc." von Johann Gottfried Zügel. Berlin 1744, p. 32.
[6]) „Kreussig" heisst krummflächig, blättrig.
[7]) Chemische Zergliederung des Wolframs u. s. w. von Gebr. d'Elhuyart, deutsch von Gren. Halle 1786.
[8]) Scheele, Opuscula chemica et physica, Theil 2, p. 19.

Element betreffenden Synonyme erklären. Berzelius[1]) endlich war der erste, welcher die Wolframverbindungen zergliederte und ihre Zusammensetzung genau erforschte. Nach ihm waren es hauptsächlich Margueritte[2]), Laurent[3]), Marignac, Riche[4]), Scheibler[5]), Zettnow[6]), Ullik[7]), Anton und viele Chemiker der Gegenwart, die sich mit den unzähligen Verbindungen und Verbindungsmöglichkeiten dieses Elementes beschäftigt haben und sich noch bis jetzt damit beschäftigen.

II. Chemisches.

Das Wolfram ist in der Natür ziemlich reichlich vertreten und wird in einer nicht geringen Zahl von Mineralien angetroffen. So treffen wir es hauptsächlich im Wolframerz, oft von Indium nach Angaben Hoppe-Seyler's begleitet, und zwar meist in Form von dunkelgrauschwarzen, metallglänzenden, einachsigen Krystallen, im Urgebirge von Böhmen, Sachsen, Anhalt, am Harz, in England, Frankreich, Nordamerika, und unter dem Namen von „Woltschetz“ am Ural. Die Formel dieses Erzes kann nach einstimmigen Angaben von Kerndt[8]), Schneider[9]) und Lehmann[10]) durch $RO \,.\, WO_3$ ausgedrückt werden, wo unter

$$RO = {}^2/_5 FeO + {}^3/_5 MnO \text{ oder } {}^4/_5 FeO + {}^1/_5 MnO$$

zu verstehen ist. Als zweite Hauptstätte gilt der Scheelit s. Tungstein, in Schweden, der, wie oben erwähnt, wolframsaures Calcium enthält. Eine dritte, nicht minder reiche Fundstätte sind die sogen. Gruben von Meymac in Frankreich, die ihrer Wismutherze wegen bekannt sind. In einem dieser Erze, im Maymacit, wies A. Carnot[11]) das wolframsaure Calcium und als dessen, unter dem Einfluss von schwefelsäurehaltigen Wässern entstehendes Zersetzungsproduct $WO_3 + 4H_2O$, d. h. Wolframsäurehydrat, in reichlicher Menge nach. Man findet ferner Wolfram im Itterotautalit, im Wolframit von Felsöbánya in Ungarn und endlich, nach Terreil, als einen Begleiter des Eisens in sehr vielen Eisenerzen. Durch diesen Umstand ist auch seine Anwesenheit in Meteoriten zu erklären, wo Cobenzl Wolfram stets zusammen mit Sb, As und Fe antraf, und

---

[1]) Lehrbuch der Chemie von J. Jacob Berzelius, deutsch von F. Wöhler. Bd. **2**, I. Abtheilung, p. 91. Dresden 1826.
[2]) P. Margueritte, Annal. Chim.-Phys. [13], **17**, 1848, p. 475.
[3]) Auguste Laurent, Ibidem **21**, 1847, p. 54.
[4]) Alfred Riche, Ibidem **50**, 1857, p. 5.
[5]) Carl Scheibler, Journal für praktische Chemie Bd. **80**, 1860, p. 204 und Bd. **83**, 1861, p. 273.
[6]) E. Zettnow, Poggendorff's Annalen Bd. **130**, 1867, p. 16 und 240.
[7]) Franz Ullik, Wiener Acad. Ber. Bd. **56**, p. 148; ref. im Journ. für praktische Chemie Bd. **103**, 1867, p. 147.
[8]) Th. Kerndt, Journ. für praktische Chemie Bd. **42**, 1847, p. 81.
[9]) Robert Schneider, Ibidem Bd. **49**, 1850, p. 320.
[10]) Julius Lehmann, Ibidem Bd. **41**, 1854, p. 160.
[11]) Berliner chem. Berichte **7**, p. 1543b; Compt. rend. T. **79**, 1874, p. 637.

im Pseudometeoriten von Brezina in Böhmen, welcher des reichen Fe-Gehaltes wegen anfangs als ein Eisenmeteorit betrachtet wurde.

Das Atomgewicht von Wolfram wurde von vielen Untersuchern auf mannigfache Weise öfters bestimmt und die Ergebnisse der meisten Bestimmungen lieferten fast genau die Zahl 184, also als Aequivalentgewicht 92. Die Mannigfaltigkeit der Methoden, die von einander unabhängigen Untersuchungen von Scheibler, Schneider, Marchand, v. Borch, Dumas, Berzelius und Zettnow würden schon allein zur Annahme dieser Zahl und Ablehnung der einzeln dastehenden Aequivalentzahl 87 und Atomgewichtszahl 174 von Riche zwingen, wenn man nicht noch einen genaueren Beweis mit Hülfe der Gesetze von Dulong und Petit liefern könnte, nach dem die Wärmecapacität des Elementes, mit dem Atomgewicht multiplicirt, immer annähernd ein und dieselbe constante Zahl 6,15 ergeben muss. Die Wärmecapacität des Wolframs ist 0,0334, und daher ist das Atomgewicht 6,15 : 0,0334, d. h. etwas über 184.

Alle Darstellungsmethoden des metallischen Wolframs bestehen in einer mehr oder weniger schnellen Reduction verschiedener Wolframverbindungen. Sonderbar ist es, dass je nach der Darstellungsmethode das Aussehen des Metalls ein differentes ist. Die am häufigsten gebrauchte Verbindung ist die hellgelbe Wolframsäure, WO_3, die, schon einfach mit Kohle geglüht, das Wolfram als ein stahlgraues, stark glänzendes Pulver liefert; ebenso sieht das Wolfram aus, wenn es, nach Wöhler's Methode, durch Glühen von Wolframverbindungen bei Luftabschluss dargestellt wird. Statt der Reduction durch Kohle gebrauchen andere einen Wasserstoffstrom, den sie durch ein glühendes Rohr mit Wolframchlorid leiten (v. Uslar-Wöhler'sche Methode); dabei erhält man ein grauweisses, glänzendes Pulver. Oder man leitet den Wasserstoffstrom durch WOs direct in einem rothglühenden Rohre und erhält ein stahlgraues, glanzloses, körniges Pulver (Berzelius-Schneider'sche Methode), bei dem Riche durch Reiben einen Metallglanz erzeugt haben will. Endlich kann man auch statt WO_3 das entsprechende Kalisalz nehmen, es ebenso behandeln und den Rückstand mit Wasser auswaschen (Wöhler'sche Methode); man erhält dann ein zinnweisses, glänzendes Pulver. Riche will eine amorphe Modification des Metalles dargestellt haben, indem er Wolframchlorid direct mit Natrium einer höheren Temperatur aussetzte, wobei ein braunes, glanzloses, amorphes Pulver resultirte, während alle vorigen Methoden Krystallpulver liefern.

Die fabrikmässige Darstellung des Wolframs geht aber nicht direct von der reinen WO_3 aus, sondern sie gewinnt letztere als Zwischenstufe aus dem Mineral Wolfram. Das gepulverte Mineral wird nach dem Gmelin'schen Verfahren mit HCl und HNO_3 reichlich gemischt und der Wirkung der Wärme ausgesetzt. Die sich dabei bildenden Eisen- und Manganoxydulsalze bleiben in Lösung und werden abgegossen, wonach neue Säure so lange zugegossen wird, bis die schwarzbraune Farbe des Minerals in eine gelbe, nämlich in die der Wolframsäure übergeht. Letztere wird in NH_3 aufgelöst und der nach der Auflösung des $(NH_4)_2 . WO_4$ zurückgebliebene Mineralrest, Quarz etc., entfernt. Beim Verdampfen und darauffolgenden Glühen

bildet sich anfangs das schwerlösliche Ammoniumsalz in glänzenden Schuppen, und nachdem das NH_3 verdunstet ist, bleibt die reinste WO_3 nach, die durch Glühen mit Kohle in reines Wolfram umgewandelt wird. Es wird übrigens von Leffler in Sheffield[1]) eine andere Methode angegeben, nach der jedes wolframhaltige Mineral oder direct jedes Wolframoxyd mit Kohle schichtenweise in einen luftabgeschlossenen Ofen gebracht und dann stark geglüht werden. So werden ziemlich reines Wolfram und auch ebenso seine zahlreichen Legirungen in England fabrikmässig dargestellt.

Nur in grösster Hitze lässt sich das Wolframpulver zu einem harten, spröden Metallstück zusammenschmelzen, welches die Farbe und den Glanz des Eisens besitzt und dessen specifisches Gewicht je nach der Darstellungsmethode zwischen 16,54 und 18,26 schwankt. Das Metall wird wohl aber nur bei höherer Temperatur an der Luft oxydirt und bekommt dabei einen tombackbraunen bis gelben Anlauf. Wenn es aber als Pulver bis zur Rothgluth erhitzt wird, entzündet es sich schnell und verbrennt zu WO_3. Die Säuren HCl, H_2SO_4 und HNO_3 oxydiren das Metall ebenfalls bis zur WO_3, wobei bei den ersten zwei sich noch als Zwischenstufe das wolframsaure Wolframoxyd, das sogen. blaue Oxyd, W_2O_6, bildet. Auch die concentrirten Alkalien sind im Stande, das Wolframmetall zu oxydiren, indem sie unter H-Entwicklung das entsprechende wolframsaure Alkalisalz bilden. Vom trockenen Chlorgas wird Wolfram nur bei sehr hoher Temperatur angegriffen, und darin besteht die Methode der Darstellung des Wolframchlorids von Rose.

Mit Metallen lässt sich Wolfram nach der Leffler'schen Methode im beliebigen Verhältniss legiren, wobei das Wolfram aber keine chemische Verbindung mit den Metallen eingeht, sondern sich mit ihnen bloss mechanisch mengt. Mit Eisen ist Wolfram am besten und leichtesten, bis zu 80% legirbar, desgleichen auch nicht schwer mit Cu, Sb, Ni, Bi etc.; die mittleren Procentsätze sind aber für die Legirungen die günstigsten, und das schädliche Maximum, welches eine zu grosse Sprödigkeit erzeugt, liegt bei verschiedenen Legirungen verschieden, so bei einigen schon bei 10%, bei anderen noch nicht bei 40%. Sogar Platin wird von Wolfram angegriffen, und müssen daher alle Operationen mit Wolfram in Porcellanschiffchen erfolgen.

Nach Lothar Meyer und Mendelejew und in neuerer Zeit nach speciellen Untersuchungen von Otto Freih. v. d. Pfordten gehört Wolfram in eine Gruppe mit Molybdän, Uran und Chrom. Es bildet ähnlich den Uran- und Chromverbindungen ein Oxydul, ein Oxyd, eine Wolframsäure, die entsprechenden Salze und endlich unzählige Doppelsalze. Wenn auch die Wolframsäure durch Polymerisation eine grosse Anzahl von neuen Verbindungen zu geben vermag, ist doch die Zahl der Grundformeln, die für Wolframverbindungen von verschiedenen Forschern festgestellt sind, geringer als für Uran; es sind nur drei, WO_2, WO_3 und die Zwischenstufe W_2O_5.

Was die Darstellung der Sauerstoffverbindungen des Wolframs anbetrifft, so giebt es dazu im Allgemeinen zwei Wege, indem man

---

[1]) C. J. L. Leffler in Sheffield, Darstellung von Wolfram. Berliner chem. Berichte **16**, 1883, p. 2326b. Engl. Patent Nr. 3522 vom 25. Juli 1882.

entweder von dem höchsten Oxyd, von der Wolframsäure, ausgeht und durch allmählige Reduction die niedrigeren Stufen erhält, oder umgekehrt vom Mineral ausgeht und durch mehr weniger intensive Oxydation die entsprechenden Oxydationsstufen erzeugt.

So dienen zur Erzeugung des Wolframoxyduls oder des sogen. schwarzen Oxyds, WO_2, zwei Reductionsmethoden, deren eine das Oxyd auf trockenem Wege darstellt, indem sie WO_3 mit feinem Kohlenpulver in einem Tiegel bei schwacher Rothgluth erhitzt (L. Gmelin'sche Methode[1]), oder etwa dabei den H-Strom einwirken lässt, und deren zweite das Oxyd auf nassem Wege erhält, indem sie auf WO_3 durch an Ort und Stelle aus verdünnter Säure und Zink sich bildenden H eine Reductionswirkung erzeugt. Sonderbar ist es, dass die erhaltenen Producte völlig von einander differiren: während das auf trockenem Wege erhaltene WO_2 ein braunes Pulver darstellt, das einen dunkelkupferrothen Strich giebt, von Säuren gar nicht angegriffen, höchstens durch Königswasser oder beim Glühen an der Luft in WO_3 übergeführt wird, stellt das auf nassem Wege erhaltene kupferrothe Krystallplättchen vor, die sich schon unter H_2O zu WO_3 oxydiren und durch HCl oder H_2SO_4 in Form einer rothen Flüssigkeit aufgelöst werden. Sie wirken stark reducirend, indem sie mit KHO sogleich WO_3 und H liefern und sowohl Cu-Oxyd als Hg-Chlorid zu den Oxydulverbindungen reduciren. Die anderen Methoden gehen vom Mineral aus und sind daher für die fabrikmässige Darstellung geeigneter; so stellt auch Wöhler[2]) das schwarze Oxyd, dar, indem er das fein gepulverte Mineral mit der doppelten Menge Pottasche vermischt, im Tiegel zusammenschmilzt, die Schmelze alsdann im kochenden Wasser auflöst, durch Filtration die fremden Metalloxyde entfernt und aus dem Rest durch Oxydation das Oxyd bekommt. Um die Oxydation nicht zu weit schreiten zu lassen, umhüllt er künstlich das sich bildende Oxyd mit geschmolzenem ClK, was er auf die Weise erzielt, dass er dem Rest $1^1/_3$ Theile NH_4Cl beimengt, zur Trockene verdampft und endlich bis zum Glühen erhitzt. Es bilden sich dabei anfangs ClK und $(NH_4)_2.WO_4$, welches dann durch Hitze zu Wasser, Stickstoff und WO_2 dissociirt wird. Die geschmolzene ClK-Schicht umhüllt das Oxyd und lässt keine weitere Oxydation stattfinden. Die Schmelze wird endlich mit Wasser zum Wegwaschen des ClK behandelt, und nach dem Trocknen erhält man das WO_2, das wirklich kohlschwarze Oxyd des Wolframs. Statt aus dem Mineral stellte später Wöhler das WO_2 noch aus dem Zweifachchlorwolfram durch Zersetzung desselben mit kochendem Wasser dar, was wohl auch dem Product eine braunviolette Farbe verleiht.

Das zweite Oxyd, das sogen. blaue Oxyd, W_2O_5, ist für die Chemie das wichtigste, da seine Farbe für die Reaction auf Wolfram die ausschlaggebende ist. Dies Oxyd kann nur durch Reduction der WO_3 erzeugt werden, da bei der Oxydation des WO_2 das blaue Oxyd übersprungen und direct die gelbe WO_3 gebildet wird. Daher stellt man sich das blaue Oxyd dar, indem man die WO_3 durch Glühen

---

[1]) L. Gmelin, Handbuch der Chemie, Bd. 2, 1844, p. 466.
[2]) Lehrbuch der Chemie von J. Berzelius, deutsch von Wöhler. Dresden 1826, p. 84.

mit Schwefel an der Luft oder durch Einwirkung des H-Stromes oder CO-Gasstromes bei erhöhter Temperatur nach Malaguti reducirt und als erste Reductionsstufe das blaue Oxydpulver erhält. Statt der WO_3 kann das wolframsaure Ammonium = $(NH_4)_2.WO_4$ gebraucht werden, indem es in einem geschlossenen Tiegel oder in einer Retorte destillirt wird; es erfolgt dabei eine Zersetzung desselben und ausser Wasser bekommen wir das indigoblaue wolframsaure Wolframoxyd [1]). Endlich kann zu dem Zweck jedes wolframsaure Salz, jede Wolframverbindung (nach einer vorläufigen Oxydation, wenn es nöthig ist) durch H in statu nascendi reducirt werden. Die dabei erhaltenen blauen Krystalle gehen an feuchter Luft leicht und schnell in gelbe WO_3 über, was ihre Aufbewahrung fast unmöglich macht. In KHO werden die Krystalle auf Kosten der Luft und des H_2O der KHO oxydirt und als wolframsaures Alkali aufgelöst [2]).

Als höchste Oxydationsstufe des Wolframs kann die gelbe Wolframsäure, WO_3, nur auf dem Wege der Oxydation vom Wolframmetall, Wolframoxyd oder wolframsauren Wolframoxyd dargestellt werden. Sie wird aber gewöhnlich fabrikmässig aus dem Mineral dargestellt, entweder nach der alten Scheele'schen Methode aus dem Tungstein durch Behandlung mit HCl oder HNO_3 in der Wärme, oder aus dem Wolframmineral als Zwischenproduct der oben genannten Gmelin'schen Methode der Wolframmetalldarstellung. Die pulverförmige gelbe Säure schmilzt sehr leicht, wird in der Hitze oder durch Einwirkung der Sonnenstrahlen dunkelgrün, was wahrscheinlich durch Desoxydationswirkung des Staubes und der verschiedenen organischen Dünste der Luft zu erklären ist, ist in Wasser und Säuren nicht löslich und lässt sich nur schwach durch verdünnte Alkalihydrate und Alkalicarbonate in der Kälte auflösen; dagegen löst sie sich leicht in denselben Verbindungen, wenn sie concentrirt und heiss sind. Um die Säure in Wasser löslich zu machen, schmilzt man sie mit Soda und verwandelt sie somit in das leicht lösliche Alkalisalz. Die Wolframsäure hat die Eigenschaft, sich zu polymerisiren, eine Eigenschaft, die die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der von ihr erzeugten Salze bedingt.

Dieselbe Eigenschaft theilt mit der einfachen Wolframsäure die Metawolframsäure, die von der ersteren durch grösseren Wassergehalt sich auszeichnet und durch Wasserentziehung wieder in dieselbe umgewandelt werden kann. Zu ihrer Darstellung nimmt man gewöhnlich den metawolframsauren Baryt in concentrirter Lösung und bekommt durch Behandlung mit H_2SO_4 eine Fällung von $BaSO_4$, und das im Filtrat gelöste sauer-bittere Metawolframsäurehydrat, welches durch Kochen oder durch Einwirkung concentrirter H_2SO_4 in die unlösliche gelbe WO_3 übergeht und gefällt wird. Während die einfache WO_3 eine schwache Säure ist, vermag dagegen die Metawolframsäure sogar die HNO_3 und HCl aus ihren Salzen direct auszutreiben. Schon Margueritte und Laurent haben bemerkt, dass je mehr WO_3 die Salze enthalten, desto löslicher werden sie; dasselbe behaupten Riche, Scheibler und Marignac.

---

[1]) S. Wöhler p. 88.
[2]) Berzelius Bd. 2, Abth. I, p. 88.

Fast mit allen unorganischen Säuren giebt die WO_3 Verbindungen, die als Doppelsäuren aufzufassen sind; so giebt sie mit Schwefelsäure, mit H_2SO_4 eine weisse unlösliche Masse, desgleichen mit Salzsäure; mit Salpetersäure giebt sie eine citronengelbe, in H_2O etwas, in Alkohol völlig unlösliche Masse [1]); mit Arsensäure und Borsäure hat Lefort [2]) unlösliche Doppelsäuren zu erzeugen vermocht, und Péchard [3]) hat mit der Phosphorsäure fünf Arten verschiedener, gut krystallisirender Phosphorwolframsäuren dargestellt, welche folgende Zusammensetzung haben:

I.	12	$WO_3 . P_2O_5$	+	42	H_2O
II.	24	" "	"	59	"
III.	20	" "	"	62	"
IV.	20	" "	"	50	"
V.	16	" "	"	69	"

Auch die Krystallformen dieser verschiedenen Doppelsäuren sind unter einander verschieden. Wegen des hohen Wassergehaltes und der Neigung der Wolframsäure zu Polymerisationen schliesst Péchard, dass es hier nicht die Wolfram-, sondern die Metawolframsäure ist, die in Verbindung mit der Phosphorsäure tritt.

Zu den organischen Säuren zeigt WO_3 auch ein analoges Verhalten, indem sie mit einigen ebenfalls Doppelsäuren, resp. Doppelsalze bildet, durch andere aber selbst polymerisirt wird. So vermag Essigsäure in Alkaliwolframaten einen weissen, im Ueberschuss löslichen Niederschlag zu erzeugen [4]). Dieser Niederschlag stellt aber bald schiefe Prismen mit 5 WO_3 und 11 H_2O vor, bald monokline Prismen mit 2 WO_3 uud 6 H_2O, bald aber trikline Prismen mit 3 WO_3 und 4 H_2O, je nach der Methode der Darstellung; unter allen Umständen aber, unter denen die Fällung erfolgt, sehen wir eine Polymerisation der WO_3. Auch die Oxalsäure erzeugt indirect eine Polymerisation, indem sie den Wolframaten die Hälfte der Base entzieht und somit ein zweifachsaures Salz bildet. Citronensäure führt zur Bildung von schief-rhombischen Prismen eines Salzes der Doppelsäure [5]). Was das Verhalten der Weinsäure anbetrifft, so wird gewöhnlich durch letztere in den Alkaliwolframaten kein Niederschlag erzeugt, es lassen sich auch keine Krystalle nach dem Verdampfen erhalten, sondern ein amorphes Salz der Doppelsäure. Dass es eine Doppelsäure ist, beweisen die Untersuchungen von Gernez [6]), der die Bestimmung des Drehungsvermögens dazu benutzt hat, um den Vorgang der Einwirkung dieser Körper auf einander zu erforschen.

Was das Verhalten der WO_3 zu anderen organischen

---

[1]) Berzelius Bd. **2**, Abth. I, p. 87.

[2]) Jules Lefort, Berliner Berichte **14**, p. 2059 b, 1881.

[3]) E. Péchard, Ueber die Phosphorwolframsäuren. Chemiker-Ztg. Nr. 30, 1889, p. 254 aus Compt. rend. 1889, T. **109**, p. 301.

[4]) J. Lefort, Ueber das Verhalten der organischen Säuren gegen wolframsaures K und Na. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **16**, p. 353; Compt. rend. T. **87**, 1879, p. 748 und T. **92**, 1881, p. 1461.

[5]) J. Lefort, Berliner chemische Berichte **9**, 1876, p. 958 a; Compt. rend. T. **82**, p. 1182.

[6]) D. Gernez, Chem. Centralblatt 1888, p. 964; Compt. rend. T. **106**, p. 1527.

Substanzen anbetrifft, so hat Maschke[1]) Folgendes festgestellt: sogar die stärksten organischen Reductionsmittel vermögen ohne caustische Alkalien keine Reduction der Wolframate und der Polywolframate herbeizuführen; die concentrirtesten Lösungen des Traubenzuckers erzeugen selbst nach sehr langer Zeit nur eine schwache Bläuung (Reduction zum blauen Oxyd), der Fruchtzucker dagegen, und daher auch der Rohrzucker mit einigen Tropfen verdünnter Säure, ergeben beträchtliche Reductionserscheinungen; während Harnstoff und Kreatinin sich als völlig wirkungslos zeigten, gaben Harnsäure, Pyrogallussäure, Brenzcatechin etc. sehr leicht eine Reductionsreaction. Die Reduction mit Harnsäure hat ein der chemischen Literatur unkundiger Mediciner soeben nochmals entdeckt, und in Nr. 14 des Centralblattes für klinische Medicin (1890) schleunigst als „vorläufige Mittheilung" veröffentlicht.

Was die Salze der Wolfram- und Metawolframsäure anbelangt, so gilt hier eine von Riche, Marignac und Scheibler festgestellte Regel, dass sie mit ein und derselben Basis eine ganze Reihe von Salzen zu bilden vermögen, und zwar können auf eine bestimmte Quantität der Basis 1—8 Atome der Säure kommen. Wenn man die Basis als RO bezeichnet, so können wir Salze von der Formel $RO.WO_3$ bis $RO . (WO_3)_8$ erhalten. Man unterscheidet diese Salze im Allgemeinen als neutrale, wenn die Basis und die Säure in Aequivalentverhältnissen auftreten, sogen. saure Salze, wenn die Säure zweifach vertreten ist, und endlich dreifachwolframsaure Salze etc. Eine stärkere Polymerisation weist schon auf den Uebergang in die Metaform über und sind daher die vierfach- bis achtfachsauren Salze richtiger als metawolframsaure zu bezeichnen. Nach Graham geht die Polymerisation so weit, dass man die Salze sogar colloidal erhalten kann, was meist nur bei Körpern von sehr complicirter Zusammensetzung der Fall ist. Man kann die Wolframate in Metawolframate und umgekehrt umwandeln, je nachdem wir Säure, resp. Base entziehen (z. B. durch Phosphorsäure) oder umgekehrt Basen zuführen (z. B. durch Alkalien).

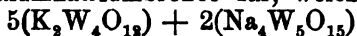
Was specieller die Salze der WO_3 anbetrifft, so sind alle Alkaliwolframate, so das des Ammonium, Na, K, Li und theilweise das des Mg in H_2O sehr leicht löslich, ja sogar hygroskopisch; in Alkohol sind sie gar nicht löslich. Dem Geschmack nach sind sie herbe und bitter; mit alkalischen Erden, anderen Erden etc. giebt WO_3 sogar in angesäuertem H_2O völlig unlösliche Salze; so sind das wolframsaure Calcium, Baryum, Strontium, Aluminium, Manganoxydul, Eisenoxydul und Eisenoxyd, Nickeloxydul, Zinkoxyd-Ammonium, Chromoxyd, Bleioxyd, Zinnoxyd ihrer völligen Unlöslichkeit wegen durch Fällung aus Alkaliwolframaten dargestellt worden. Die Salze der Metawolframsäure dagegen sind sämmtlich löslich, und weder die Salze der Schwermetalle, noch die stärksten Säuren vermögen in ihnen eine Fällung herbeizuführen.

Zur Darstellung des am meisten im Gebrauch stehenden Salzes, des wolframsauren Natrons, wird gepulverte WO_3 mit concen-

[1]) O. Maschke, Ueber das Verhalten der WO_3 zu einigen Bestandtheilen des Harns. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **16**, 1877, p. 427.

trirter Sodalösung bei 80° erhitzt und dann die Lösung noch heiss filtrirt. Nach dem Erkalten erhalten wir rhombische Tafeln von der Formel $Na_2WO_4 + 2H_2O$, die sehr luftbeständig sind, in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur schon zu gleichen Theilen, in Alkohol aber gar nicht sich lösen; ihr Geschmack ist bitter, metallisch, im Schlunde eine unangenehme Empfindung erregend [1]. Sie haben im Mittel nach Franz ein specifisches Gewicht von 1,5—1,6 und sind feuerbeständig. Ebenso wird das Lithion- und Kalisalz dargestellt; ja Ammoniumsalze ist es gelungen in fünf verschiedenen Arten darzustellen. Für die nachstehenden Versuche meiner Arbeit ist von Wichtigkeit, dass die wolframsauren Alkalisalze und speciell das wolframsaure Natron sich in verdünnter wässeriger Lösung nicht unverändert halten; vielmehr werden selbst sterilisirte Lösungen binnen 24 Stunden trübe und lassen später einen weissen Bodensatz fallen. Wahrscheinlich ist dies Verhalten auf Polymerisation zurückzuführen.

Ein besonderes Interesse für praktische Verwerthung und auch für einige theoretische Betrachtungen bildet die Umwandlung der sauren Alkaliwolframate, wenn sie in trockenem H-Strome bis zur Röthgluth erhitzt werden; es wird dabei z. B. das farblose Natronsalz kupferroth, nach dem Erkalten goldgelb, mit metallischem Glanz. Diese goldgelben Plättchen- und Würfelkrystalle hat Wöhler [2] zuerst entdeckt und Malaguti [3] hat ihre Formel als $Na_2O . WO_3 + WO_2 . WO_3$ festgestellt. Später gelang es Scheibler, noch eine blaue Natriumwolframbronce und Philipp noch vier andere Natriumwolframbroncen zu erzeugen. Der Methode Wöhler's folgend hat Laurent [4] die kupferglänzende Kaliumwolframbronce, die nach G. v. Knorre [5] die Formel $K_2W_4O_{12}$ hat, erhalten; letzterer stellte auch eine Kaliumnatriumbronce dar, welche die Formel

$$5(K_2W_4O_{12}) + 2(Na_4W_5O_{15})$$

hat. Endlich haben Scheibler und Philipp [6] auch eine stahlblaue Lithionbronce aus Lepidolith und WO_3 dargestellt. Ja Feit [7] behauptet, dass es möglich sei, durch ein Gemisch verschiedener Alkaliwolframbroncen die verschiedensten Nüancen in der Farbe und dem Glanze der Wolframbroncen zu erzeugen. Die genaue Untersuchung dieser Verbindungen und des chemischen Vorganges bei der Bildung derselben würde sehr lehrreich sein, und zwar nicht nur für die Geschichte der Wolframverbindungen, sondern auch für unsere mangelhaften Kenntnisse über die Ursache des Metallglanzes vieler Elemente.

Der Vollständigkeit halber will ich kurz der Verbindungen des Wolframs mit anderen Elementen Erwähnung thun. Mit Schwefel giebt Wolfram nur zwei Verbindungen, WS_2 und WS_3; die dem blauen Oxyd entsprechende Verbindung fehlt gänzlich. Mit

---

[1] Lehrbuch der Chemie von Gmelin, Bd. **2**, p. 471.
[2] Poggendorf's Annalen 1824, p. 350.
[3] Annales de Chimie et de Physique T. **60**, 1835, p. 271.
[4] Ibidem T. **67**, 1838, p. 219.
[5] G. v. Knorre, Journ. für prakt. Chemie Bd. **27**, 1883, p. 58.
[6] Julius Philipp (zum Theil mit P. Schwebel), Berliner chem. Berichte **12**, 1873, p. 2234 und **15**, 1882, p. 499.
[7] W. Feit, Berliner chem. Berichte **21**, I, 1888, p. 133a.

Stickstoff ist es gelungen nur eine Verbindung, und zwar nach der Formel W_3N oder W_6N_2 zu erhalten, mit dem Amid aber sind Verbindungen vom Typus des blauen Oxyds und des einfachen Oxyds dargestellt worden. Mit Phosphor sind zwei Verbindungen bekannt, W_3P_2 und W_4P, und mit Fluor nur eine von der Formel WFl_4. Mit den übrigen Halogenen dagegen sind schon mehrere Verbindungen dargestellt worden. So giebt de Laval[1]) vier Chlorverbindungen an: WCl_6, WCl_5, resp. W_2Cl_{10}, WCl_4O und WCl_2O_2, zu denen Roscoe noch WCl_4 und WCl_2 fügte, so dass nur noch WCl_3 und WCl in der Reihe der Chlorwolframverbindungen fehlen. Schiff[2]) ist es gelungen, zu den genannten Chlorverbindungen noch mehrere Oxychloride, vom Monoxychlorid bis zum Hexaoxychlorid des Wolframs hinzuzufügen. Mit Brom giebt Wolfram nach Roscoe vier Verbindungen, WBr_5, WBr_3, WBr_4O und WBr_2O_2, zu denen v. Borch noch die Verbindung $WBr_3 . (WO_3)_2$ hinzufügt, die er Bisacisuperbromid nennt. Obwohl Riche angiebt, keine Verbindung des Wolframs mit Jod darstellen zu können, ist es Roscoe[3]) gelungen, einstweilen wenigstens die eine Verbindung WJ_2 zu bilden.

Es bleibt mir jetzt noch übrig, eine Zusammenstellung der Reactionen des Wolframs zu geben. Von den Trockenreactionen sind es nur wenige, und auch diese sind nicht besonders charakteristisch; so bleiben die Wolframsalze im Oxydationsfeuer sowohl für sich allein als mit Phosphorsalz oder Borax geschmolzen farblos, im Reductionsfeuer geben sie mit Borax geschmolzen eine gelbe Färbung der Perle, die bald schwindet, wenn die Hitze zu wirken aufhört. Mit Phosphorsalz geschmolzen, wird dagegen die Perle blau und bleibt es auch in der Kälte. Wenn dabei der Wolframverbindung Eisen beigemengt ist, resultirt eine blutrothe und keine blaue Färbung.

Viel zahlreicher und weit charakteristischer sind die Reactionen mit den flüssigen Reagentien. Der Schwefelwasserstoff und das Schwefelammonium erzeugen zwar keine Reaction, wenn wir aber dem Schwefelammonium noch Salzsäure hinzufügen, erhalten wir eine hellbraune Schwefelwolframfällung. Es giebt ferner eine Menge von Farbenreactionen, je nachdem, was für ein Reagens auf das Alkaliwolframat einwirkt; so erzeugt Quecksilberoxydulnitrat einen weissgelblichen, Cobaltchlorür einen pfirsichblüthrothen, schwefelsaures Ammonium einen weissen, Zinnchlorür einen gelblichen Niederschlag, der mit etwas HCl oder H_2SO_4 erhitzt, blau wird. Dieselbe Reaction zeigt jede Säure (ausser der HNO_3) im Ueberschuss, indem sie einen gelbweissen Niederschlag fällt, welcher blau wird, sobald eine Zinkstange in das Gemisch auf eine kurze Zeit hineingesteckt wird. Diese durch die Reductionswirkung des sich bildenden Wasserstoffs erzeugte Bläuung, eine Reduction der Wolframverbindungen bis zum blauen Oxyd, ist die typischste, am meisten gebrauchte Reaction auf Wolfram. Die Menge der in letzter Zeit publicirten „neuen Reactionen auf Wolfram“ beruhen alle auf demselben Princip, dass auf verschiedene Weise eine Reduction

---

[1]) C. G. de Laval, Berliner chem. Berichte **6**, 1878, p. 1464.
[2]) H. Schiff, Berliner chem. Berichte **12**, 1879, p. 2103b.
[3]) Roscoe, Annalen der Chemie **162**, 1872, p. 349.

der Wolframverbindungen zum blauen Oxyd erzielt wird. So publicirte z. B. Edgar F. Smith[1]), dass Essigsäure in der Wärme in neutralen Lösungen der Wolframate eine Bläuung und einen geringen blauen Niederschlag von W_2O_5 erzeugt, der sich bei Ueberschuss von Essigsäure in das braune Oxyd WO_2 umwandelt, an der Luft aber wieder blau werden soll. Diese Unterscheidung zwischen der Bläuung und dem geringen Niederschlag führt auf den Verdacht, dass das blaue Oxyd für sich in sauren Lösungen löslich ist. Dieser Verdacht wird zur Ueberzeugung in der Publication von Skey[2]), nach dessen Angaben das blaue Oxyd sowohl in Essigsäure als auch in Weinsteinsäure löslich ist, weil eine heisse Lösung irgend eines Wolframats mit jeder dieser Säuren sogleich eine tiefblaue Färbung ohne den geringsten Niederschlag erzeugt. Ja, nach seinen Angaben soll auch das braune Oxyd in HCl löslich sein, da ein Wolframat mit concentrirter HCl anfangs gefällt, dann aber allmählig etwas gelöst wird, und wenn wir durch allmähliges Hinzufügen von Zinkstückchen bei niedriger Temperatur eine nicht allzu stürmische allmählige Reduction herbeiführen, so resultirt eine Bläuung, die dann einer purpurrothen, ja braunrothen Färbung ohne irgend eine Spur von Niederschlag Platz macht. Dieselbe Behauptung finden wir in der Publication von J. Mallet[3]) und Otto Freih. v. d. Pfordten[4]). Diese Angaben über die Löslichkeit der Wolframoxyde würden von grösster Wichtigkeit für die Darstellung der für die toxikologischen Versuche so nöthigen organischen Doppelsalze der Oxyde sein; leider sind die Angaben nicht ganz zutreffend. Wenigstens gelang es Fresenius selbst bei grösster Mühe nicht, diese Versuche mit irgend welchem positiven Erfolg zu wiederholen, und auch ich musste daher auf die Darstellung eines löslichen Doppelsalzes verzichten, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass man nie eine gefärbte Lösung, sondern stets nur einen suspendirten Niederschlag erhält, und dass nach Filtration der scheinbaren Lösung stets ein farbloses Filtrat sich ergiebt. — Eine sehr einfache und bei kleinen Mengen zu gebrauchende Methode zur Erzeugung der Blaureaction giebt R. Bunsen[5]), indem er das mit Soda zusammengeschmolzene Wolframat auflöst und in Streifen von Fliesspapier sich aufsaugen lässt. Ein Streifen wird mit HCl behandelt, bleibt aber weiss und nur beim Erhitzen etwas gelb; ein anderer, mit Zinnchlorür bepinselt, wird sowohl in der Kälte als beim Erwärmen blau, und ein dritter endlich, in Schwefelammonium getaucht, giebt in der Kälte keine Färbung, sogar nicht mit Hülfe der HCl; sobald er aber erwärmt wird, bekommt er eine blaugrünliche Farbe. Diese Nachweismethode beruht auf einer Reduction zu blauem Oxyd.

---

[1]) Edgar Smith, Neue elektrolytische Resultate. Berliner chem. Berichte **13,** 1880, p. 753 a.

[2]) W. Skey, Neue Reactionen des Wolframs, Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **6,** 1867, p. 228.

[3]) J. W. Mallet, Neue Reactionen von Wolfram. Chem. Centralblatt 1875, p. 553. Ref. aus Journ. of the Chem. Soc. (2) **13,** 1875, p. 122.

[4]) Otto Freih. v. d. Pfordten, Zur Reduction der Wolframverbindungen. Berliner chem. Berichte **16,** 1883, p. 508 a.

[5]) R. Bunsen, Chemische Analyse anorganischer Körper. Fresenius, Ztschr. für analytische Chemie **5,** 375. Ref. aus Annalen der Chemie **138,** 1866, p. 289.

Auf einer ganz anderen Basis beruht die Haushofer'sche mikrochemische Methode[1]). In Folge der Unlöslichkeit der Wolframate der alkalischen Erden hat man schon längst die Wolframsäure als Reagens für den Nachweis von Strontium, Baryum, Magnesium und besonders Calcium gebraucht[2]), welches relativ schwer in der Analyse nachgewiesen werden kann. Es benutzt nun Haushofer umgekehrt irgend eine Calciumverbindung, z. B. Chlorcalcium, um in der aufgelösten Schmelze der Wolframprobe mit Kali nitricum eine Fällung von Tungsteinkrystallen zu erzeugen. Dieser Process wird mikroskopisch bei 500facher Vergrösserung beobachtet, und das Aufschiessen von sehr kleinen würfelähnlichen Körperchen, quadratischen Tafeln und zugespitzten Prismen des tetragonalen Systems soll für Calciumwolframat charakteristisch sein. Die Ungenauigkeit dieser Methode und die Unsicherheit, mit der man die Differentialdiagnose stellen kann, sind wahrscheinlich die Ursachen gewesen, warum diese Methode gar keine Anhänger gefunden hat.

Die bekanntesten Methoden zur quantitativen Bestimmung des Wolframs rühren von Scheele, Berzelius und Margueritte[3]) her. Die erste ist bei allen Verbindungen des Wolframs anwendbar und besteht in einer Fällung der WO_3 aus dem gelösten oder fein gepulverten Salz durch Salzsäure oder Salpetersäure. Den zur Trockene verdampften Rückstand behandelt man mit H_2O, wäscht die unlösliche WO_3 aus und wägt sie ab. Die zweite Methode ist nur bei löslichen Verbindungen des Wolframs anzuwenden und besteht auch in einer Fällung der WO_3, aber mittelst Quecksilberoxydulnitrat aus einer kaum saueren Lösung. Der Niederschlag wird ausgewaschen, geglüht und gewogen. Die Methode von Margueritte gilt auch nur für die Alkaliwolframate und ist der Scheele'schen fast identisch, nur dass hier als fällende Säure die H_2SO_4 benutzt wird, die dann verjagt wird. Eine wenig anwendbare, weil zu complicirte Methode ist die von Jules Lefort[4]), welcher als Fällungsmittel eine wässerige Auflösung von essigsaurem oder schwefelsaurem Chinin anwendet. Die Methode ist auch nur bei löslichen Alkaliwolframaten in schwach saurer Lösung anwendbar, dauert zu lange, da der Niederschlag nur allmählig beim Stehen sich so absetzt, dass er auf dem Filter gesammelt werden kann; er muss ferner einige Mal ausgewaschen, getrocknet, geglüht und dann noch mittelst HNO_3 vom eventuell zurückgebliebenen Chinin befreit werden.

Für grössere Wolframmengen ist also die älteste Scheele'sche Methode die geeignetste, besonders zur Bestimmung der Wolframmenge in den Wolframbroncen. Es muss nur die fein gepulverte Bronce früher mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, resp. alkalischer Silber-, Kupfer- oder Quecksilberlösung erwärmt werden, damit durch gegenseitige Wirkung einerseits sich das metallische Ag, resp. Cu oder

---

[1]) Haushofer, Berliner chem. Berichte 18, 1885, p. 239; Ref. aus Wiener Acad. Ber. 1884, p. 690.

[2]) H. Hager, Chem. Centralblatt 1879, p. 757.

[3]) Scheibler, Bestimmung der Wolframsäure. Fresenius, Zeitschrift für analyt. Chemie Bd. 1, p. 70; Ref. aus Journal für praktische Chemie Bd. 83, 1861, p. 273.

[4]) J. Lefort, Journal de Pharmacie et de Chimie, Sept. 1881.

Hg ausscheiden und andererseits das Alkaliwolframat in Lösung übergeht, aus welcher es nach den gewöhnlichen Methoden ausgefällt und bestimmt werden kann [1]). Wo es auf die Bestimmung kleinster Mengen ankommt, wird die Methode von Zettnow [2]) gebraucht, welcher als Reagentien Ferrocyankalium, Zinnchlorür und Zink mit Schwefelsäure gebraucht und folgende Tabelle aufstellt: Wenn Ferrocyankalium mit Schwefelsäure in der Probelösung noch eine dunkelorangegelbe Färbung, oder Zinnchlorür mit H_2SO_4 noch einen braungelben Niederschlag, oder endlich Zink und H_2SO_4 noch eine blaue Färbung erzeugt, so kann die Menge der WO_3 nicht kleiner als 1 Theil auf 1000 Theilen Flüssigkeit geschätzt werden; bei 1 auf 10000 giebt das erste Reagens nur eine grünlichgelbe Färbung, das zweite einen weissen Niederschlag und das dritte eine kaum merkliche bläuliche Färbung. Wenn endlich das erste Reagens nur eine schwache gelbe Färbung, das Zinnchlorür eine weisse Opalescenz, das dritte keine Spur von Färbung erzeugt, so ist die Menge nicht weniger als 1 auf 20000 H_2O zu schätzen. Bei 1 auf 40000 bewirkt keines von diesen Reagentien mehr irgend eine Veränderung. Aus diesen Angaben ist ersichtlich, dass es doch nicht eben die kleinsten Spuren sind, die noch nachgewiesen werden können, sondern relativ grosse Mengen; dass ferner die Schlüsse rein empirisch und also nicht als absolut genau zu verwerthen sind, und dass die Ferrocyankalireaction schon bei 1 auf 10000 auf Schwierigkeiten stösst, da ja die Farbe der Ferrocyankalilösung für sich auch grünlichgelb ist. Bei meinen eigenen Versuchen komme ich nochmals auf diese Reagentien zurück, da ich sie wiederholt durchprobirt habe.

Der Vollständigkeit halber will ich noch der Verunreinigungen erwähnen, die in dem käuflichen Wolfram und in seinen Verbindungen angetroffen werden. Da ja Wolfram meist mit Zinn zusammen im Erz vorkommt, darum auch das Wolframerz als Zinnzwitter in den älteren Büchern bezeichnet wird, kommen oft im käuflichen Wolfram Zinnbeimengungen vor. Um das Wolfram vom Zinn abzuscheiden, gebrauchen Talbot, Donath und Wüllner [3]) die Oxydationsmethode, indem sie das Erz oxydiren und dann die Oxyde mit der 5fachen Menge von Cyankali zusammenschmelzen; das Zinnoxyd wird dadurch zu Metall reducirt und in Kügelchen abgeschieden, die WO_3 wird dagegen selbst bei den höchsten Temperaturen nicht reducirt, sondern geht mit dem Kali des Cyanats eine Verbindung ein und kann somit vom Zinn getrennt werden. — Es muss ferner das Wolfram selbst und seine Salze auf Arsen geprüft werden, da ja bekanntlich schon Löhneyss auf die „Speissigkeit" des Wolframs aufmerksam macht und Zügel sein Vorkommen mit „arsenikalischen Theilen" erwähnt. Die Untersuchung kann am besten mit der Silbernitratprobe gemacht werden, welche das Arsen selbst in kleinsten Mengen deutlich nach-

---

[1]) Jul. Philipp und P. Schwebel, Die Analyse von Wolframbronce. Berliner chem. Berichte **12,** 1879, p. 2234.

[2]) E. Zettnow, Reactionen der Wolframsäure in kleinsten Spuren. Fresenius, Zeitschr. für analyt. Chemie Bd. **6,** p. 232; Ref. aus Poggendorf's Annalen Bd. **130,** 1867, p. 23.

[3]) Trennung des Zinns vom Wolfram. Berliner chem. Berichte **21,** 1888, p. 264 c.

zuweisen vermag. — Das am meisten gebräuchliche Natronsalz soll ferner in schlechten Sorten einen starken Gehalt an Chlornatrium, Glaubersalz und Soda zeigen, da sie ja alle dem äusseren Ansehen nach einander ähnlich sind und auch dem Geschmacke nach eine gewisse Aehnlichkeit zeigen. Die Anwesenheit von Soda wird durch die starke Alkalescenz der Salzlösung entlarvt, da ja ein gutes Präparat des wolframsauren Natrons kaum schwach alkalisch sein soll; die Anwesenheit eines Chlorids wird durch die geringste Trübung nachgewiesen, welches eine schwache Argentum nitricum-Lösung in der mit HNO_3 gekochten 5%igen Lösung des wolframsauren Natrons erzeugt, die Sulfatanwesenheit endlich durch die schwächste Trübung, die unter denselben Bedingungen Chlorbaryumlösung giebt [1]).

Somit wäre in diesem kurzen Umrisse das Wichtigste zusammengestellt, was von der Chemie des Wolframs in verschiedenen Zeitschriften zerstreut und nicht leicht zusammen zu finden ist, und dies war gerade der Grund, der mich bewog, die chemische Literatur des Wolframs hier in gedrängter Kürze wiederzugeben.

III. Toxikologisches.

Die verbreitete und von vielen als bewiesen betrachtete Ansicht von der völligen Unschädlichkeit des Wolframs und seiner Verbindungen ist wahrscheinlich als Ursache der Thatsache zu bezeichnen, dass die ausführlichsten Handbücher der Toxikologie, wie das Boehm-Naunyn'sche „Handbuch", die „Allgemeine Giftkunde" von Orfila, die „Toxikologie" von Hermann, die „Éléments de Toxicologie" von Rabuteau u. dgl. m. der Wolframvergiftung keine Zeile widmen. Prof. Dragendorff scheint daher dieser Ansicht auch zu huldigen, indem er in seiner zweiten im Jahre 1886 erschienenen französischen Ausgabe der Toxikologie [2]) folgende Meinung äussert: „Je ne crois pas devoir m'arrêter à la recherche toxicologique des combinaisons des différents métaux du platin, du tungstène, du molybdène etc.; ces composés sont du reste peu employés et l'étude de leurs propriétés toxicologiques est à peine ébauchée." Dieselbe Meinung spricht Dragendorff auch in seiner deutschen, im Jahre 1888 erschienenen Ausgabe [3]) aus, indem er sie dadurch motivirt, dass diese Elemente (Platinmetalle, Wolframverbindungen etc.) „dem Publicum weniger bekannt und kaum zugänglich sind". Noch im Jahre 1877 stellte Dragendorff den allgemeinen Satz auf [4]), dass „die

---

[1]) Dr. C. Krauch, Die Prüfung der chemischen Reagentien auf Reinheit. Darmstadt 1888, p. 53.

[2]) Manuel de Toxicologie par Dragendorff, deuxième édition française, publiée par le Dr. L. Gautier. Paris 1886, p. 572, § 387.

[3]) Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften von Dr Georg Dragendorff. Göttingen 1888, p. 421, § 387.

[4]) Jahresbericht der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie 12. Jahrgang, herausg. von Dragendorff, 1877, p. 530.

Salze, die den niederen Oxyden der Metalle entsprechen, stark wirken, während sich die Chromate, Wolframate und Molybdate den Sulfaten etc. ähnlich verhalten". Demnach würden die wolframsauren Salze a priori als ungiftige zu bezeichnen und einer besonderen Abhandlung nicht werth sein. Dasselbe behauptete schon van Hasselt[1]), indem er am Schlusse des Capitels „Metalla rariora" bemerkt: „Ebenso scheinen die Verbindungen des Cerium, Titan und Wolfram (Ammonium wolframicum) wenig giftig zu sein." Er reiht sie hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung auf Thiere dem Eisen an. Sich auf diese Angabe und Experimente van Hasselt's stützend, zählt Th. Husemann[2]) Wolfram auch zu den unschädlichen Stoffen, reiht sie aber nicht an das Eisen, sondern an die sogen. Platinmetalle. Unter diesen soll das Wolfram zu den schwächsten Giften gehören, da das wolframsaure Ammonium auf Hunde ganz ohne Einfluss sein und das wolframsaure Natron erst in der enormen Dosis von 40,0 g (?) Kaninchen tödten, auf Hunde aber nur eine vorübergehende emetische Wirkung ausüben soll.

Die erste toxikologische Untersuchung des Wolframs stammt von C. G. Gmelin, wie Berzelius[3]) leider ganz kurz ohne nähere Quellenangabe behauptet, indem er sagt: „C. G. Gmelin hat die Wirkungen des Wolframs auf den thierischen Organismus untersucht und gefunden, dass es, auch als Säure, vollkommen unschädlich ist." Die Originalabhandlung von Gmelin[4]) konnte ich leider nicht bekommen und muss mich daher auf das Referat dieser Arbeit im Schweigger'schen Journal berufen[5]). Dort sind zwar nur die Schlussworte der Gmelin'schen Schrift citirt; aus denselben wird uns aber doch klar, dass Gmelin das Wolfram als völlig unschädlich betrachtet. So sagt er z. B.: „Wir sehen das unschädliche Wolfram neben dem Chrom, ja neben dem Arsenik unverdienterweise stehen" etc., oder noch an einer anderen Stelle: „Die Metalle, welche auf einem gewissen Grad der Oxydation die ganze Menge des O, welchen sie enthalten, durch eine bedeutende Kraft mit sich verbunden haben, sind nicht sehr giftig, wenn sie vom Magen aus einwirken. Belege hierzu liefern die vom Cerium-, Eisen-, Mangan-, Chromoxydul, von den wolframsauren Salzen u. s. w. angeführten Versuche, während die Platin-, Palladium-, Gold-, Quecksilberoxydsalze, ferner die chromsauren Salze stärker einwirken." Uebrigens citirt auch Lewin[6])

[1]) Allgemeine Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreiches. Braunschweig 1862. Von A. W. M. van Hasselt, aus dem Holländischen ins Deutsche von Dr. J. B. Henkel. Th. 2, p. 346.

[2]) Handbuch der Toxikologie von Gebrüder Husemann. Berlin 1862. p. 867, Anmerkung.

[3]) Lehrbuch der Chemie von J. Jacob Berzelius, deutsch von F. Wöhler. Dresden 1823, Bd. 2, I. Abth., p. 91.

[4]) Gmelin, Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms, Molybdäns, Wolframs, Tellurs, Titans, Osmiums, Platins, Iridiums, Rhodiums, Palladiums, Nickels, Kobalts, Urans, Ceriums, Eisens und Mangans auf den thierischen Organismus. Tübingen 1825, bei Laupp, 96 Seiten.

[5]) Schweigger's Journal für Chemie und Physik Bd. 43 (Bd. 13 des Jahrbuchs der Chemie und Physik). Halle 1825, p. 110—115. Ein zweites Referat findet sich in Edinb. Journ. Med. Sc., T. 3, 1827, p. 324.

[6]) Lehrbuch der Toxikologie für Aerzte, Studirende und Apotheker von Dr. L. Lewin. Wien und Leipzig 1885, p. 161.

die Gmelin'schen Versuche so, dass daraus die relative Unschädlichkeit des Wolframs klar wird. Gestützt auf Gmelin behauptet er, dass das wolframsaure Ammonium in Dosen von 4,0 g am Hunde keine Wirkung ausübe, dass dagegen schon 1,5—2,4 g wolframsaurer Natronlösung, per os eingeführt, bei Hunden Erbrechen und bei Kaninchen den Tod hervorruft, und zwar ohne merkliche anatomische Veränderungen; nur einmal sei eine Entzündung der Mucosa der Cardia zu bemerken gewesen.

Der Ansicht von der Unschädlichkeit des Wolframs steht die, noch unlängst von W. Knop[1]) vertretene, von der enorm giftigen Wirkung des Wolframs auf das Pflanzenwachsthum gegenüber. In anderen, schon vor langer Zeit publicirten Versuchen untersuchte Knop die Aufnahme von Chlor, Brom, Jod, Strontian, Baryt, Mangan, Zink, Borsäure, Kobalt, Kupfer, Gold und Silber in Pflanzen und die Wirkung dieser Stoffe auf das Pflanzenleben. Seine neuen Untersuchungen beziehen sich auf zahlreiche andere Metalloxyde, Erden etc. Vanadinsäure als Ammoniumsalz in einer Menge von 0,05—0,10 g pro Liter wirkte schon nach 2 Tagen schädlich. Die Wurzeln färbten sich zum Theil blau durch Reduction der Vanadinsäure zu ihren blauen Oxyden und wuchsen nicht mehr; nach Weglassen des Vanadins aus der Lösung erholten sie sich jedoch wieder. Aehnlich wirkte Molybdänsäure; Wolframsäure, als Phosphorwolframsäure in einer Menge von 0,05—0,10 g zugefügt, zeigte sich gleichfalls als sehr stark giftig. Diese schädliche Wirkung auf die Wurzeln aber äussert sich, ohne dass man bisher sicher nachweisen konnte, dass die Substanzen von der lebenden Pflanze aufgenommen werden. So konnte man in den Pflanzen keine Spur von Silberoxyd, Goldchlorid, Platinchlorid, Vanadinsäure, Molybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Thalliumoxyd, seleniger Säure, Selensäure, Borsäure oder Chromsäure nachweisen. Dieser schädlichen Wirkung des Wolframs auf den Pflanzennährboden ist vielleicht das Verbot des Kurfürsten August vom Jahre 1564, ausgedehnte Wolframerzbearbeitung zu treiben, zuzuschreiben, weshalb nur mit grosser Mühe der in der Einleitung erwähnte Hieronymus Zürchen das ausschliessliche Privilegium zur Wolframbereitung erhielt. In dem Herttwig'schen Bergbuche ist auch angezeigt, wie wir oben angeführt haben, dass „von dem Abrauchen alsdenn ein so starcker giftiger Rauch in die Lufft gestiegen | dass er sich darauff | wie in einem dicken Reiff | resolviret | herabgefallen | und in selbiger Gegend Aecker und Wiesen zu nichte gemacht und verderbet“, so dass der Schaden, welchen Wolfram den Pflanzen bringt, lange vor den Knop'schen Versuchen empirisch festgestellt worden ist, wofern obige Mittheilung nicht etwa auf Arsen bezogen werden muss, das ja in Mengen im „speissehaltigen Wolfram“ vorkommt. Dass die deutschen Regierungen aber auch später, als man längst gelernt hatte, das Arsen vom Wolfram zu trennen, die Wolframverbindungen nicht

[1]) W. Knop, Ueber die Aufnahme verschiedener Substanzen durch die Pflanze, welche nicht zu den Nährstoffen gehören. Separat-Abdruck aus den Berichten der mathem.-physik. Classe der Kgl. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, 1885, 15 Seiten.

als unschädlich betrachteten, folgt aus der Polizeiverordnung[1]) der Stadt Berlin vom 25. October 1878, wo wir Folgendes finden:

§ 1. Zum Färben von Spielwaaren und Genussmitteln dürfen Präparate und Farben nicht verwendet werden, welche (es folgt eine lange Reihe verschiedener Elemente) . . . und Wolfram enthalten.

§ 2. Ebenso dürfen Papiere und andere Stoffe, die mit diesen Stoffen gefärbt sind, zur Einhüllung von Genussmitteln nicht verwendet werden.

§ 3. Die Strafe für dieses Vergehen beträgt 30 Mark oder demgemässe Haft.

In der Schweiz freilich wird die Giftigkeit des Wolframs scheinbar noch nicht anerkannt, denn im Jahre 1889 erliess der Regierungsrath des Cantons Bern[2]) eine Verordnung betreffend Verwendung gesundheitsschädlicher Farben bei Herstellung von Nahrungsmitteln, Genussmitteln und Gebrauchsgegenständen; aber unter den dort genau genannten Elementen finden wir Wolfram gar nicht erwähnt.

Wir sehen also, dass die Acten über die Frage nach der Giftigkeit des Wolframs bis zum Beginn unseres Jahrzehnts noch durchaus nicht als abgeschlossen anzusehen waren, da ausser zwei Untersuchern, Gmelin und van Hasselt, noch Niemand die giftige Wirkung auch nur einigermassen genau studirt hatte. Erst 1883 nahm zusammen mit der Untersuchung einiger anderer Metalle Marti[3]) unter Luchsinger in Bern die Frage nach der Giftigkeit des Wolframs wieder auf.

Zunächst ist die Behauptung Marti's, dass „die Wolframsäure und ihre Salze noch nie auf ihre toxischen Wirkungen untersucht wurden“[4]), wie wir gesehen haben, falsch; immerhin war er doch der erste und zugleich der einzige, der genauer und nach wissenschaftlichen Methoden diese Wirkungen erforscht hat. Als constante Symptome, die den Vergiftungen mit Wolfram, Mangan[5]) und Molybdän allgemein seien, führt er an die Lähmung des Centralnervensystems und die Reizung des ganzen Darmtractus, als Begleiterscheinungen das Sinken des Blutdruckes und der Temperatur. Zu seinen Versuchen hat er das von Merck in Darmstadt dargestellte wolframsaure Natron gebraucht, da es „für rasche Resorption und daher rasche Einwirkung sehr geeignet ist, weil es auch in concentrirten Lösungen das Blutserum nicht zu coaguliren vermag“. Leider hat er es nur subcutan dargereicht und die Zahl der Thierarten, die er benutzt hat, war eine beschränkte, nämlich Frösche als Repräsentanten für die Kaltblüter, Kaninchen als Repräsentanten von nicht brechfähigen Warmblütern, Katzen als solche von brechfähigen. Auch die Untersuchung des Verbleibs des Giftes im Organismus und seiner Ausscheidung ist nur auf kurze Notizen beschränkt, da Marti sich begnügt hat, das

---

[1]) Lewin, Toxikologie p. 3.

[2]) Chemiker-Zeitung Nr. 69, 1889, Bern (Mittheilung).

[3]) Beiträge zur Lehre von den Metallvergiftungen von Marti. Inaug.-Diss. Bern 1883.

[4]) Ibidem p. 6.

[5]) Wie unrichtig diese Behauptung für das Mangan ist, hat Prof. Kobert schon 1884 in Bd. 18 des Archivs für experimentelle Pathologie und Pharmakologie dargethan.

Wolfram nur qualitativ durch Blaufärbung mittelst Zink und Salzsäure in den Secreten nachzuweisen.

Wenn wir zu den einzelnen Versuchen übergehen, so vermissen wir erstens genauere Angaben über die Dosirung des Giftes; die Thiere werden nicht dem Gewicht nach, sondern nur als „gross", „mittelgross", „klein" bezeichnet, was uns keine Möglichkeit giebt, die gebrauchten Dosen genau pro Kilo Thier zu berechnen. Ferner ist die Zahl der angeführten Versuche so ausserordentlich klein, dass man schwerlich wagen könnte aus so wenigen Versuchen wissenschaftlich feste Schlüsse zu ziehen. So wird z. B. von Froschversuchen nur ein Versuch mit einem mittelgrossen Thiere angeführt, welches 2,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung erhielt, und zwar refracta dosi von 10 Uhr Morgens bis 7 Uhr Abends in je ½—1stündlichen Intervallen. Schon abgesehen davon, dass die jede halbe Stunde erfolgenden neuen mechanischen Verletzungen das Vergiftungsbild durch neue Symptome verdunkeln können, ist diese Methode deshalb nicht als genau zu bezeichnen, da ja das Thier bei einer viel kleineren Dosis nach längerem Abwarten auch ad finem gelangt sein würde, wie ich es bei meinen Versuchen gesehen habe, und deshalb die Berechnung der letalen Dosis viel zu gross ausfällt. Die ersten 2, 3 Stunden constatirte Marti bei diesem Frosche nur Apathie, später aber auch Schwinden der Reflexe, Ruhelage auf dem Rücken, endlich Athemlosigkeit. Ferner hört der Herzschlag auf, nachdem das Herz „schon vordem ganz leer geblieben ist"; die Lymphherzen schlagen noch eine Weile, und die Muskeln und Nerven reagiren noch gut bis zum Tode, welcher bald nach der Sistirung der Arbeit der Lymphherzen eintritt. Aus diesem Versuch glaubt Marti den Schluss ziehen zu können, dass das Centralnervensystem, und zwar anfangs das Gross-, dann das Mittelhirn und dann die Medulla obl. und das Rückenmark, der Complicität der ihnen zukommenden Functionen entsprechend, gelähmt wird.

Mit Kaninchen stellte er 5 Versuche an, und zwar in zwei Gruppen: mit „grossen" und „kleinen, allmählig gereichten" Dosen. Unter „grossen" Dosen werden hier verstanden 2 ccm 10%iger Giftlösung in 4 2stündlichen Intervallen einem kleinen, oder 3 ccm derselben Lösung in 3 ½stündlichen Intervallen einem grossen Kaninchen verabfolgt. Der Tod erfolgte unter Krämpfen nach wenigen Stunden. Marti macht die Tracheotomie, leitet die künstliche Athmung ein und eröffnet den Thorax: immer findet er die Herzkammern still oder wenig ausgiebig schlagend, die Vorhöfe prall gefüllt, den linken Ventrikel in stärkster Contraction verharrend. Daraus glaubt Marti schliessen zu dürfen, dass grosse Dosen bei brechunfähigen Thieren Tod durch Lähmung oder Parese des Herzens herbeiführen, weshalb auch asphyktische Krämpfe kurz vor dem Tode auftreten.

Mit kleinen Dosen vergiftete Marti 2 grosse und 1 mittelgrosses Kaninchen. Das eine grosse bekommt 4,5 ccm der 10%igen Giftlösung in 9 Dosen von 9 Uhr Morgens bis ½8 Uhr Abends. Nach 9maliger Quälerei wird das Thier endlich „matt", wie Marti berichtet, und um 8 Uhr erfolgt der Tod durch „centrale Lähmung". Das zweite von den grossen Kaninchen bekommt in stündlichen Intervallen 5 Mal je eine halbe Spritze, also im Ganzen 2½ ccm, und das

mittelgrosse bekommt ½stündlich ⅓ Spritze, im Ganzen 5 Spritzen der 10 %igen Giftlösung. Je langsamer die Vergiftung vor sich geht, desto stärker sind die Magendarmsymptome ausgesprochen, die auf eine starke Reizung des Intestinaltractus hinweisen. Diese Reizung soll nach Marti die Folge der Lähmung der Darmgefässe sein, weil der Blutdruck stets stark sinkt und die stärkste Reizung des entblössten Splanchnicus nicht die geringste Steigerung des Blutdruckes zu erzeugen vermag. Da der Blutdruck so stark sinkt, während die Hautgefässe ihren Tonus noch nicht im Geringsten eingebüsst haben, und da die Compression der Aorta eine Steigerung des Blutdruckes um 30—40 mm herbeiführt, schliesst ganz richtig Marti, dass es nicht die Haut-, sondern die Darmgefässe sind, die in Folge der Lähmung eine übergrosse Menge von Blut aufgenommen und dadurch eine Gastroënteritis herbeigeführt haben. Leider führt Marti nicht die Protokolle seiner Blutdruckversuche an, so dass wir nicht über die Bedingungen, unter welchen sie gemacht wurden, unterrichtet sind und nicht wissen können, wie weit die Blutdruckveränderungen von dem primär normalen Blutdruck seiner Thiere abweichen. Als viertes Symptom führt noch Marti das prämortale Sinken der Temperatur bis zu 33° C. an, eine Erscheinung, die bekanntlich nicht als eine diesem Gifte speciell zugehörende aufzufassen ist, da ja bei den meisten Giften fast stets prämortal eine Temperaturherabsetzung eintritt.

Von Katzen hat Marti 4 zu seinen Versuchen angewandt: eine kleine Katze, die 4 Spritzen 10%ige Giftlösung im Verlauf von etwa 8 Stunden in 7 Dosen bekommt, und eine grosse Katze, die 5 Spritzen im Verlauf von 2 Stunden bekommt; bei den anderen 2 Katzen werden vor dem Versuch die beiden Vagi durchgeschnitten. Als erstes Symptom tritt Erbrechen auf, dem blutige Diarrhöe folgt, worauf dann „unter langsamem Versiegen der Functionen des Centralnervensystems“ oder unter Krämpfen der Tod das Vergiftungsbild abschliesst. Die Section ergiebt eine erhebliche Hyperämie des Magendarmtractus, der an einigen Stellen exulcerirt ist und die Mucosa ihres Darmzottenepithels beraubt zeigt. Als Folge dieser Entzündung soll nach Marti das Erbrechen auftreten und diarrhoischer Stuhlgang erfolgen. Um zu beweisen, dass das Erbrechen hier nicht centralen, sondern peripheren Ursprungs ist, macht Marti noch 2 Versuche mit vorheriger Durchschneidung der beiden Vagi. Die kleine Katze stirbt nach 3 Spritzen 10%iger Giftlösung in etwa 2 Stunden unter Krämpfen und Herzlähmung, ohne dass das Thier einmal erbrochen hat. Ja, die grosse Katze bekommt sogar 12 Spritzen und erbricht nicht bis zum Tode, da die Vagi vorher durchschnitten sind. Dabei wiederholt Marti den Versuch mit der Reizung des Splanchnicus und Compression der Aorta, um zum obigen Schlusse zu kommen, dass die Blutdrucksenkung eine Folge der Lähmung der Darmgefässe ist. Die Section ergiebt hier auch eine mächtige Enteritis und eine beträchtliche Hyperämie der Portio pylorica des Magens. Prof. Langhans, der die afficirten Theile mikroskopirt hat, fand eine Alteration der Zotten, eine fast vollständige Darmepitheliendesquamation und eine ausserordentlich starke Erweiterung der Darmgefässe. Von den

Ausscheidungen wurde der Harn, das Erbrochene und der Mageninhalt auf Wolfram untersucht und in den ersten beiden stets, im Mageninhalt zuweilen, Wolfram gefunden.

Aus dieser kurzen, aber, was die Thatsachen anbetrifft, vollständigen Schilderung der Marti'schen Versuche können wir uns doch gar keine Vorstellung machen, welche Dosis als letal zu bezeichnen ist, wo das Wolfram im Organismus verbleibt, und in welche Beziehung zur Wolframvergiftung wir die starke Gefässlähmung und Magendarmreizung stellen sollen. Ferner ist die Thatsache der Blutdruckveränderung wegen Fehlens der Protokolle noch nicht als feststehend und daher als einer genaueren Untersuchung bedürftig zu bezeichnen. Wie wenig die Regierung des Cantons Bern auf diese Marti'sche Arbeit Werth legt, geht aus der Thatsache, dass gerade diese Regierung das Wolfram nicht für giftig erklärt, zur Genüge hervor.

IV. Chemische Vorversuche.

Vor dem Beginn meiner Untersuchungen über die Wirkung des Wolframs habe ich mir folgende Aufgaben gestellt: Ich wollte erstens feststellen, ob es möglich wäre, ein lösliches organisches Doppelsalz des Wolframs zu bilden, um mit demselben die Vergiftungsversuche anzustellen. Seitdem die Strassburger pharmakologische Schule die rationelle Methode eingeführt hat, alle Metallgifte in Form von organischen Doppelsalzen [1]) zu den Versuchen an Thieren zu verwenden, ist es geradezu zur Pflicht eines jeden Untersuchers geworden, vor Allem ein derartiges von dem zu prüfenden Metall aufzusuchen. Schon abgesehen davon, dass alle organischen Doppelsalze kaum schwach alkalisch reagiren, durch kohlensaure und fixe Alkalien nicht gefällt und in kohlensauren Alkalien in grosser Menge gelöst werden, macht sie für Thierversuche der Umstand besonders geeignet, dass sie weder neutrale Eiweisslösungen (z. B. Serum) zu fällen, noch Blutkörperchen zu zerstören vermögen. Und wenn auch sich andere Salze finden können, die diesen Eigenschaften entsprechen, müssen doch die organischen Doppelsalze immer bevorzugt werden, damit man gewissermassen eine allgemeine Vergiftungsmethode bei den Metallgiften hat und desto genauere Vergleiche anstellen kann.

Wie meine Versuche in dieser Hinsicht ausgefallen sind, habe ich in dem chemischen Theile bereits angedeutet. Um ein organisches Doppelsalz des Metalloxyds darzustellen, pflegt man das Metalloxyd in einer organischen Säure aufzulösen. Nun wollte es mir weder gelingen, die Angaben von Edgar Smith, noch die von Skey, noch die von Mallet und v. d. Pfordten zu bestätigen; meine Versuche durch Reduction eines in einer organischen Säure löslichen Alkaliwolframates in derselben Lösung das Oxyd zu bilden und nicht als Niederschlag, sondern als Lösung zu erhalten, scheiterten vielmehr

---

[1]) Vergl. Schmiedeberg's Archiv Bd. 8, p. 58 u. Bd. 9, 1878, p. 152 ff.

stets an der schon von Fresenius bei Wiederholung der Skey'schen Versuche constatirten Thatsache, dass das WO_2 stets gefällt wird und nie in Lösung bleiben kann. Ja, einige Filtrationen durch doppelte Filter bewiesen mir deutlich, dass die braunrothe Färbung nur durch einen feinen suspendirten Niederschlag bedingt wird, und dass, wenn dieser auf dem Filter bleibt, das Filtrat farblos erscheint. Auch das blaue Oxyd konnte ich bei den zahlreichen Methoden der Erzeugung des letzteren nie in Lösung bekommen, und wenn auch wohl ein Theil anfangs gelöst zu sein schien, so fiel er nach kurzer Zeit vollständig aus. Und gerade die Auflösung des blauen Oxyds erschien mir noch um des Umstandes willen so wichtig, weil ich erstens eine reine blaue Lösung zum Aufsuchen eines charakteristischen Spectrums des Wolframs benutzen wollte, und weil ich zweitens durch allmählige Farbenabstufungen bei bekannten Wolframsäuremengen eine Farbenscala zur quantitativen Bestimmung des Wolframs mir einrichten wollte.

Nachdem alle meine Versuche in dieser Hinsicht fehlgeschlagen waren, unterwarf ich zweitens das Marti'sche Präparat einer genauen Probe auf alle bei den organischen Doppelsalzen genannten Vorzüge, um mich zu versichern, ob es diese Salze vollständig ersetzen kann oder nicht.

Zu diesem Zwecke wurde von Merck in Darmstadt ein wolframsaures Natron von grösster Reinheit bezogen. Ich habe mich von der Reinheit selbst überzeugt, indem ich das Präparat nach den im chemischen Theile genannten Regeln auf Arsen-, Soda-, Chlornatrium- und Glaubersalzbeimengungen untersuchte und deren Abwesenheit constatiren konnte.

Versuch 1.

Es wird mit arsenfreier Schwefelsäure und arsenfreiem Zink (aus dem pharmaceutischen Institut zu Dorpat) Wasserstoff entwickelt, nachdem 30,0 ccm einer 10%igen Lösung des wolframsauren Natrons hinzugesetzt worden sind; es erfolgt während einer 3stündigen Entwicklung des Wasserstoffes keine Reduction einer 2%igen salpetersauren Silberlösung, in die der Wasserstoff hineingeleitet wird, was doch schon längst erfolgt sein würde, wenn im Präparat auch nur eine Spur von Arsen vorhanden gewesen wäre. Es ist also das Präparat arsenfrei.

Versuch 2.

Es werden 4,2 g wolframsauren Natrons in destillirtem Wasser q. s. ad 42 ccm aufgelöst und filtrirt. Es ergab sich eine reine, auf Lackmuspapier alkalisch reagirende 10%ige Na_2WO_4-Lösung. Nachdem 1/4 der ganzen Menge doppelt mit Wasser versetzt ist, ist in der Lösung die Alkalescenz schon kaum nachzuweisen, und bei nochmaliger Verdünnung mit gleichen Theilen Wasser, d. h. bei 2,4%iger Lösung, fand ich gar keine Spur von Alkalescenz. Es muss somit das Salz als schwach alkalisch bezeichnet werden, und es ist daher keine Sodabeimengung zu befürchten.

Versuch 3.

Die Hälfte der zurückgebliebenen 10%igen Lösung wird mit einigen Tropfen einer 2%igen salpetersauren Silberlösung versetzt. Da weder gleich noch später oder beim Erwärmen die geringste Trübung erfolgt, schliessen wir, dass das Präparat von Chlornatriumbeimengung auch frei ist.

Versuch 4.

Die andere Hälfte der Lösung wird mit einigen Tropfen Chlorbaryumlösung versetzt. Da hier auch keine weisse Fällung oder Trübung erfolgt, können wir das Präparat als sulfatfrei erklären.

Da das Präparat als in jeder Hinsicht chemisch rein sich erweist, schreite ich zu den Proben über die Anwendbarkeit desselben zu pharmakologischen Versuchen. Da die erste Eigenschaft eines organischen Doppelsalzes, die schwach alkalische Reaction, schon constatirt wurde, musste nun das Verhalten beim Vermischen mit Alkalien geprüft werden.

Versuch 5.

Es werden wieder 50 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung bereitet und in 2 Theile getheilt. Der grösste Theil (über die Hälfte) wird mit gesättigter Sodalösung versetzt. Da keine Trübung erfolgt, schliessen wir, dass das Salz in grossen Mengen in kohlensauren Alkalien löslich ist und daher in dieser Beziehung für die Einspritzung ins Blut keine Gefahr bietet.

Versuch 6.

Der andere Theil wird theils mit einer Lösung von phosphorsaurem Natron, theils mit verschieden gesättigten Chlornatriumlösungen versetzt. Da nur bei Anwendung der ganz gesättigten Chlornatriumlösung sich nach 1/2 Stunde eine Trübung zeigte (weil die concentrirte Kochsalzlösung dem Salze das Wasser entzieht und es theilweise ausfällt), so können wir, da wir ja im Organismus es nicht mit so gesättigten Salzlösungen zu thun haben, das Salz von dieser Seite her als durch Salze der fixen Alkalien unfällbar bezeichnen.

Versuch 7.

Es wird 1 ccm der 10%igen Na_2WO_4-Lösung zu 10 ccm klaren Blutserums zugesetzt. Es erfolgt weder gleich, noch in 1 Stunde oder beim Schütteln eine Spur von Trübung. Das Serum wird also, als neutrale Eiweisslösung, von Na_2WO_4 nicht gefällt oder coagulirt.

Versuch 8.

Es wird endlich 1 ccm vom Bodensatz des abgesetzten Blutes (meist rothe Blutkörperchen) mit 99 ccm 3/4%iger NaCl-Lösung gemischt, davon 2 Proben zu je 20 ccm genommen, zu einer 20 ccm einer

10%igen Na_2WO_4-Lösung, und zu der anderen als Controle 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt. Die Blutkörperchen finden sich auch nach 24 Stunden nicht aufgelöst, und es scheint sogar das Salz auf dieselben eine vor Fäulniss schützende Wirkung auszuüben. Auch wird das Salz nicht im geringsten durch Blutkörperchen oder Serum reducirt.

Es entspricht somit das. Salz allen für die organischen Doppelsalze gestellten Vorzügen, und kann daher dieselben völlig ersetzen, wesshalb wir mit Recht alle durch das Salz im Organismus der Thiere erzeugten Symptome auf Rechnung der Wolframwirkung zu setzen haben werden.

Die dritte Aufgabe, die ich zu lösen hatte, war die aus den verschiedensten Wolframreactionen diejenige zu wählen, welche für Wolfram allein charakteristisch und zugleich für minimalste Spuren von Wolfram gültig wäre. Zu dem Zweck habe ich folgende Versuche angestellt:

Versuch 9.

Es werden 30 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung frisch bereitet und davon 5 ccm (also die absolute Menge von 0,05 g) mit gesättigter Ferrocyankalium-Lösung ana und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Sodann wird diese Reaction bei grösserer Verdünnung wiederholt.

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz: dunkelorangegelbe Färbung.
„ 1/10 %iger „ „ 0,005 g Substanz: hellorangegelbe Färbung.
„ 1/50 %iger „ „ 0,001 g Substanz: schwachgelbe Färbung.
„ 1/100 %iger „ „ 0,0005 g Substanz: kaum merklich gelbe Färbung.
„ 1/200 %iger „ „ 0,00025 g Substanz: nichts mehr zu merken.

Die Dicke der Flüssigkeitsschicht ist überall fast genau 1 cm. Die Zettnow'schen Angaben scheinen demgemäss nicht ganz genau zu sein und die Reaction überhaupt nicht weiter als bis 1/10 %iger Lösung zu taugen, weil ja die bei 1/50 %iger Lösung erfolgende schwachgelbe Färbung ebenso gut auf Kosten der natürlichen Farbe der Ferrocyankaliumlösung gesetzt werden kann. Es geht somit die Brauchbarkeit der Ferrocyankaliumreaction bis 1:1000 oder absolut bis zum Nachweis von 5 mg Na_2WO_4 in 5 ccm Flüssigkeit.

Versuch 10.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10 %igen, 1/50 %igen etc. Lösung mit Zinnchlorür-Lösung ana und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine weisse, opalisirende Färbung, die dann blau wird und beim Erwärmen in Flocken ausfällt.
„ 1/10 %iger „ „ 0,005 g Substanz dasselbe, aber statt der

blauen Farbe nur einen blauen Schimmer.

Bei 1/50 %iger Lösung oder 0,001 g Substanz nur eine schwache Opalescenz.

" 1/100 %iger " " 0,0005 g Substanz nichts mehr zu merken.

Es vermag somit die zweite Zettnow'sche Reaction die WO_3 nur bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000, d. h. absolut nicht weniger als 5 mg Na_2WO_4 nachzuweisen.

Versuch 11.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, 1/10 %igen, 1/50 %igen etc. Lösung mit Cyankalium-Lösung und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine Opalescenz, die sich in weisslichgelbe Flocken auflöst.

" 1/10 %iger " " 0,005 g Substanz noch deutliche, aber schwache Opalescenz, nur beim Erwärmen auftretend.

" 1/50 %iger " " 0,001 g Substanz dasselbe, aber schwächer, nur beim Erwärmen auftretend.

" 1/100 %iger " " 0,0005 g Substanz kaum merkbare Opalescenz.

" 1/200 %iger " " 0,00025 g Substanz nichts mehr zu merken.

Es geht also diese obwohl nicht besonders charakteristische Reaction bis 1 : 10000 und vermag noch 0,5 mg Na_2WO_4 nachzuweisen.

Versuch 12.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, 1/10 %igen, 1/50 %igen etc. Lösung mit Barythydrat ana und einigen Tropfen verdünnter HCl versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine weisse Fällung.
" 1/10 %iger " " 0,005 g " " " "
" 1/50 %iger " " 0,001 g " " " "
" 1/100 %iger " " 0,0005 g " " " "
" 1/200 %iger " " 0,00025 g " nichts mehr.

Da diese Reaction bei 1 : 100 scheinbar eben dieselbe Fällung wie bei 1 : 10000 giebt, kann sie überhaupt für quantitative Analyse nicht als geeignet gelten, wohl aber für qualitative.

Versuch 13.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, 1/10 %igen, 1/50 %igen etc. Lösung mit Natriumamalgam versetzt. Es erfolgt aber auch bei der 1 %igen Lösung keine deutliche Bläuung.

Versuch 14.

Es werden je 5 ccm einer 1%igen, 1/10 %igen etc. Lösung mit Phenylhydrazin und etwas verdünnter HCl bis zur sauren Reaction versetzt. Wir bekommen:

Bei 1%iger Lösung oder 0,05 g Substanz beim Erwärmen einen opalescirenden, später bläulich werdenden Niederschlag.

" 1/10 %iger " " 0,005 g Substanz nichts mehr.

Die Reaction ist also nur bei 1 : 100 oder bei 50 mg Na_2WO_4 zu verwenden, hat für uns daher keinen Werth.

Bei alkalischer Lösung erzeugt Phenylhydrazin bei einer 10%igen Lösung keine Bläuung.

Versuch 15.

Als starkes Reductionsmittel versuchte ich das salzsaure Triamidophenol zur Erzeugung der Blaureaction zu verwerthen. Zu dem Behufe wurden 0,5 g salzsauren Triamidophenol in 10 ccm Wasser aufgelöst. Von der grünlichschwarzes Lösung werden einige Tropfen mit Wasser in einem Probirröhrchen versetzt. Die anfangs hellgelbe Mischung wird spontan nach einiger Zeit, und zwar beim Erwärmen noch schneller, blau und mit der Zeit immer dunkler. Dieser selbstständigen Blaufärbung wegen musste dieses Reagens zur Erzeugung der blauen Wolframreaction als unbrauchbar verworfen werden.

Versuch 16.

Es wird salzsaure Hydrazin-para-oxybenzoësäure 1 : 200 aufgelöst und dann noch zweifach verdünnt und filtrirt; wir erhalten eine klare, schwach gelbröthliche Flüssigkeit von saurer Reaction. Mit Wasser versetzt wird die Lösung farblos, beim Erwärmen dunkelgelb und etwas trübe; bei Neutralisation der Lösung wird dieselbe durch das Wasser hellblutfarben, und wenn sie alkalisch gemacht wird, erzeugt Wasserzusatz eine braunrothe Färbung. Aber eben dasselbe Verhalten zeigt das Reagens, wenn statt Wasser eine 1%ige Na_2WO_4-Lösung zugesetzt wird, wodurch seine Untauglichkeit für unsere Zwecke klar wird.

Versuch 17.

Es werden 0,25 g xanthogensaures Kali $C_2H_5 \cdot O \cdot CS \cdot SK$ in 100 ccm Wasser aufgelöst und filtrirt; wir erhalten eine gelblichgrüne trübliche Flüssigkeit von intensivem Senfölgeruch und neutraler Reaction, die weder durch Luft, noch durch Wärme oder Wasser-, resp. Alkalienzusatz sich verändert, durch Säurezusatz aber eine milchig opalescirende, in der Wärme sich nicht verändernde Färbung annimmt.

Es werden nun zu je 5 ccm einer 1%igen, 1/10 %igen etc. Lösung des Na_2WO_4 immer 5 ccm der xanthogensauren Kalilösung und einige Tropfen Salzsäure zugesetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine röthlichviolette, beim Erwärmen schwindende und sich in eine flockige opalescirende bläuliche Fällung auflösende Färbung.
„ 1/10 %iger „ „ 0,005 g Substanz dasselbe, aber viel schwächer.
„ 1/50 %iger „ „ 0,001 g Substanz kaum sichtbare Färbung.
„ 1/000 %iger „ „ 0,0005 g Substanz nichts mehr zu merken.

Auch das Ausschütteln mit Aether vermag nicht die Reaction deutlicher auftreten zu lassen. Das Reagens vermag also höchstens 1 mg der Substanz nachzuweisen.

Versuch 18.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, 1/10 %igen etc. Lösung mit etwas Zinkstaub und verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine stark blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/10 %iger „ „ 0,005 g Substanz eine hellblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/50 %iger „ „ 0,001 g Substanz eine schwachblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/100 %iger „ „ 0,0005 g Substanz kaum bläuliche Färbung, dann Fällung.
„ 1/200 %iger „ „ 0,00025 g Substanz graue, zinkähnliche Fällung.

Es giebt also dieses Reductionsmittel bei 1 : 10000, d. h. bei 0,5 mg Na_2WO_4 noch eine deutliche Färbung.

Versuch 19.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, 1/10 %igen etc. Lösung mit Zinkfeile und einigen Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger Lösung oder 0,05 g Substanz eine stark blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/10 %iger „ „ 0,005 g Substanz eine blaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/50 %iger „ „ 0,001 g Substanz eine schwachblaue Färbung, dann Fällung.
„ 1/100 %iger „ „ 0,0005 g Substanz eine kaum bläuliche, schon mehr ins Graue neigende Fällung.

Es ist also diese Reaction bis zu einer Verdünnung von 1 : 5000 oder bis zu Mengen von 1 mg Na_2WO_4 hinab noch eben brauchbar.

Versuch 20.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, $^1/_{10}$ %igen etc. Lösung mit Cadmiummetall und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger	Lösung oder	0,05 g	Substanz einen schmutzigweissgelben, opalescirenden, später bläulichen Niederschlag.
„ $^1/_{10}$ %iger	„ „	0,005 g	Substanz schwach weissgelbliche, später bläulich werdende Flocken.
„ $^1/_{50}$ %iger	„ „	0,001 g	Substanz eine etwas bläuliche Färbung.
„ $^1/_{100}$ %iger	„ „	0,0005 g	Subst. kaum merkliche Bläuung.
„ $^1/_{200}$ %iger	„ „	0,00025 g	nichts mehr zu merken.

Es ist also diese Reaction noch brauchbar bei einer Verdünnung von 1 : 10000 oder zum Nachweis von 0,5 mg Substanz.

Versuch 21.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, $^1/_{10}$ %igen etc. Lösung mit Zinnfeile und einigen Tropfen verdünnter H_2SO_4 versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger	Lösung oder	0,05 g	Substanz einen weissen, opalescirenden, dann blau werdenden, flockigen Niederschlag.
„ $^1/_{10}$ %iger	„ „	0,005 g	Substanz einen gelblichweissen, allmählig opalescirend werdenden, bläulichen Niederschlag.
„ $^1/_{50}$ %iger	„ „	0,001 g	Substanz nichts mehr zu merken.

Man vermag also dieser Reaction nicht weniger als 5 mg Substanz nachzuweisen.

Versuch 22.

Es werden je 5 ccm einer 1 %igen, $^1/_{10}$ %igen etc. Lösung mit einem Stanniolblättchen und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure versetzt. Wir bekommen:

Bei 1 %iger	Lösung oder	0,05 g	Substanz eine blaue Färbung, dann Fällung, die sich an dem Stanniol in feinster Schicht absetzt.
„ $^1/_{10}$ %iger	„ „	0,005 g	ebenso.
„ $^1/_{50}$ %iger	„ „	0,001 g	ebenso.
„ $^1/_{100}$ %iger	„ „	0,0005 g	ebenso.
„ $^1/_{200}$ %iger	„ „	0,00025 g	ebenso, aber viel schwächer.
„ $^1/_{400}$ %iger	„ „	0,000125 g	Subst. bedeutend abgeschwächt.
„ $^1/_{800}$ %iger	„ „	0,0000625 g	Subst. eine Spur von Bläuung.
„ $^1/_{1000}$ %iger	„ „	0,00005 g	Subst. nichts mehr zu merken.

Es ist also diese Reaction feiner als alle vorherigen; sie ist noch brauchbar bei Lösungen 1 : 80000; man vermag somit noch 0,0000625 g oder 0,0625 mg Na_2WO_4 mit Hülfe derselben nachzuweisen.

Auf diese Art der Erzeugung der Blaureaction durch Stanniol hat mich Prof. Brunner aufmerksam gemacht, ohne aber etwas über die Grenze der Brauchbarkeit dieser Methode mir angeben zu können. Sie ist entschieden die beste, welche zum Nachweis von Wolframsäure und ihrer Salze existirt.

Versuch 23.

Ich wiederhole den eben gemachten Versuch, wobei ich aber die Bläuung nicht abwarte, sondern die Flüssigkeit in weissen Porcellanschälchen verdampfe. Die Reaction erfolgt dabei in Form einer mehr weniger dicken Ablagerung an und um das Stanniolblättchen. Es geht aber diese Reaction jetzt viel weiter als ohne Abdampfen. Sie ist noch brauchbar

bei 1/2000 %iger Lösung oder 0,000025 g Substanz; ebenso noch
„ 1/4000 %iger „ „ 0,0000125 g, aber nicht mehr
„ 1/5000 %iger „ „ 0,00001 g Substanz.

Die Stanniolreaction mit dieser Modification ist also noch brauchbar bei einer Verdünnung von 1 : 500000, d. h. sie vermag 0,0125 mg der Substanz nachzuweisen.

Wenn ich die Resultate meiner Versuche in eine Tabelle zusammenbringe, sehe ich, dass mit Ausnahme von Barythydrat, Natriumamalgam, salzsaurem Triamidophenol und salzsaurer Hydrazin-paraoxybenzoësäure, die zu Reactionen auf Wolfram aus verschiedenen Ursachen nicht geeignet erscheinen, alle übrigen taugen, und zwar bis zu folgenden Grenzen:

Bis	**50 mg**	Substanz kann durch		Phenylhydrazin,
„	**5 mg**	„	„ „	Ferrocyankalium, Zinndichlorid ($SnCl_2$) und Zinnfeile,
„	**1 mg**	„	„ „	Zinkfeile und xanthogensaures Kali,
„	**0,5 mg**	„	„ „	Cyankalium, Zinkstaub und Cadmiummetall und
„	**0,0125 mg**	„	„ „	Stanniol beim Verdampfen

nachgewiesen werden.

Ich wählte daher die modificirte Stanniolprobe zur Erzeugung der Wolframblaureaction, da sie die feinste ist, und ich kann damit sogar mit einer Wahrscheinlichkeit bis zu 0,01 mg quantitativ die Menge des Wolframs in einer Lösung berechnen. Gesetzt den Fall, ich habe 10 ccm einer auf die Menge der darin enthaltenen Wolframsäure zu untersuchenden Flüssigkeit, und ich finde mit der Stanniolprobe die Bläuung bei 1,0, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05, 0,025, 0,01, 0,005 ccm der Flüssigkeit, und bei 0,004 ccm soll die Reaction nicht mehr stattfinden. Ich finde also, dass 0,005 ccm der ganzen Flüssigkeit oder der 0,0005. Theil derselben gerade die minimalste Menge der Substanz enthält, die wir empirisch als Grenze der Stanniolreaction aufgesucht haben, d. h. 0,01 mg der Substanz. Wenn wir die Menge der ganzen in den 10 ccm enthaltenen WO_3-Substanz mit x bezeichnen, sind wir berechtigt, folgende Gleichung aufzustellen:

$$0{,}0005\,x = 0{,}01 \text{ mg, oder}$$
$$x = 0{,}01 : 0{,}0005 = 100 : 5 = 20 \text{ mg.}$$

Also in den 10 ccm Flüssigkeit sind annähernd 20 mg WO_3 enthalten. Der Fehler, den wir hier gemacht haben können, kann höchstens 0,009 $\times$ 10 oder 0,09 mg betragen, da der grösste Fehler, den wir bei einer Bestimmung machen, 0,01 mg nicht übersteigen kann. Praktische Belege dafür liefern die unten folgenden Bestimmungen bei den Zerstörungsversuchen.

Nachdem ich somit eine bequeme Reaction zum Nachweis von 0,01 mg Substanz und eine mit Hülfe derselben ausführbare quantitative Bestimmungsmethode gefunden hatte, stellte ich mir zur Aufgabe, die Substanz in verschiedenen Excreten und Organbestandtheilen aufzusuchen und zu dem Zweck eine allgemein brauchbare Methode auszubilden.

Zu dem Zweck habe ich mich anfangs in der Zerstörung von Excreten nnd Organtheilen eingeübt, und zwar nach der Methode von Fresenius und Babo, die kurz geschildert in folgenden Manipulationen besteht: Soll z. B. Urin auf einen etwaigen Gehalt an Metallgift geprüft werden, so wird eine Quantität desselben auf dem Dampfbade erwärmt, dann HCl bis zur stark sauren Reaction (gewöhnlich ana der trocken gedachten Substanz) zugesetzt und schliesslich $KClO_3$ anfangs 1,0 g pro 30 ccm Flüssigkeit, dann je nach Bedürfniss noch zu 1,0 oder 2,0 g hinzugefügt, bis die organischen Substanzen möglichst zerstört sind. Das Ende der Zerstörung erkennt man an der fast farblos oder schwach weingelb gewordenen Flüssigkeit, die auch nach längerer Zeit nicht wieder dunkler wird; im Falle des Nachdunkelns ist noch $KClO_3$ zuzusetzen, bis die helle Farbe bleibend wird. Man hat nun das Ganze noch so lange auf dem Dampfbade stehen zu lassen, bis alles $KClO_3$ zersetzt und kein freies Chlor in der Flüssigkeit mehr enthalten ist. Wenn wir mit Organtheilen zu thun haben, müssen wir zunächst die Theile gut zerstückeln, zerhacken, zerstossen u. dergl., damit der zerstörenden Wirkung des Chlors eine grössere Oberfläche geboten wird. Einer meiner Mitarbeiter im Laboratorium, Herr Damaskin, hat gefunden, dass das Eisen der Organe nach dieser Methode nicht vollkommen aus seinen organischen Verbindungen frei gemacht wird; für das Wolfram jedoch muss ich eine völlige Zerstörung seiner organischen Bindungen durch die Chlormethode behaupten, und zwar wird es quantitativ in Wolframsäure übergeführt.

Um zu bestimmen, ob nicht die Stanniolreaction durch zerstörte organische Massen wie Harn vorgetäuscht werden kann und somit den Werth der Woframblaureaction vermindert, mache ich den

Versuch 24.

Es wird eine Porcellanschale mit einer geringen Menge normalem Katzenharn aufs Wasserbad gestellt und die Zerstörung nach den eben angegebenen Regeln vollführt. Es wird dann die zerstörte Flüssigkeit filtrirt, in einen Theil derselben ein Stanniolblättchen hineingelegt, mit HCl angesäuert und verdampft. Es zeigt sich keine Farbenreaction oder irgend etwas, was die Wolframblaureaction beeinträchtigen könnte.

Um ferner zu bestimmen, wo nach der Zerstörung des Harns

die WO_3 zu suchen ist, in der Flüssigkeit oder in dem Niederschlag, wird folgender Versuch gemacht.

Versuch 25.

Es werden 40 ccm Katzenharn mit 20 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung und zugleich eine ebensolche Menge von 40 ccm Harn ohne Zusatz von Na_2WO_4 zerstört und nach Vollendung der Zerstörung beide filtrirt. Zum Filtrat der metallfreien Probe werden jetzt auch 20 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung zugesetzt und dann an je 10 ccm beider zur gleichen Menge, nämlich zu 50 ccm, mit Wasser gebrachten Filtratflüssigkeiten die Stanniolreaction auf Wolfram gemacht. Die nach der Zerstörung mit Wolfram versehene Probe zeigt die Reaction sogleich, die erste aber lässt keine Spur von Bläuung erkennen. Desshalb schliessen wir, dass das vor der Zerstörung zugefügte Wolfram in dem Filtrat der zerstörten Massen nicht zu finden ist. Die Gegenprobe bietet der

Versuch 26.

Zur Controle werden 300 ccm Harn mit 100 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung versetzt und der sich dabei etwas grünlichtrübe färbende Harn zerstört. Die genaue Beobachtung des Zerstörungsvorganges ergiebt, dass anfangs sich ein brauner Niederschlag (wahrscheinlich das braune Oxyd WO_4) durch die Reductionswirkung des Harns auf das Wolframat bildet, der nach Zusatz von $KClO_3$ und HCl (Chlorentwicklung) schwindet und als gelbe pulverförmige WO_3 oxydirt und gefällt wird. Es wird nach der Zerstörung anfangs ein Theil des klaren entchlorten sauren Filtrats auf Wolfram untersucht; ja es wird das ganze Filtrat bis auf etwa 10 ccm eingedampft, und es ist doch keine Spur von Wolfram zu entdecken. Nun wird der ausgewaschene Niederschlag vom Filter genommen, in 40 ccm wässeriger Kalilauge aufgelöst und davon 10 ccm zur Probe genommen; die Blaufärbung tritt sogleich nach Zusatz von HCl und eines Stanniolblättchens auf. Es ist somit bewiesen, dass das Wolfram nach der Zerstörung nur im Niederschlag zu suchen ist, was eigentlich a priori zu erwarten war, da ja nur die organischen Theile zerstört, die unorganischen aber hoch oxydirt und je nach ihrer Löslichkeit entweder in der Flüssigkeit aufgelöst oder ausgefällt werden. Da nun aber die WO_3 in saurer Lösung unlöslich ist, muss sie im Niederschlag erscheinen. Zum Nachweis ist dies sehr angenehm, weil die Hauptmenge der Salze, welche sonst noch vorhanden sind und unsere Blaureaction beeinträchtigen könnten, ins Filtrat gehen und somit eliminirt werden.

Versuch 27.

Es werden 37 g trockener Thierkoth mit 37 g HCl und 40 mg WO_3 (als Na_2WO_4-Lösung) versetzt, bis zu 300 ccm mit Wasser verdünnt, 10 g $KClO_2$ zugefügt und dann zerstört. Im Laufe der Zerstörung werden noch 3 Mal je 2 g $KClO_3$ zugesetzt, weil die Flüssigkeit sich immer wieder dunkel färbt.

Nach der Vollendung der Zerstörung wird filtrirt, das klare Filtrat (180 ccm) auf Wolfram in 3 Portionen zu je 25 ccm untersucht, aber selbst beim Verdampfen lässt sich keine Spur von Wolfram entdecken. Der schmutzigweisse Niederschlag wird in Na_2CO_3 aufgelöst, filtrirt, mit Wasser verdünnt und dann auf Wolfram untersucht. Es lässt sich dasselbe selbst in den kleinsten Theilen der Niederschlagsauflösung nachweisen. Also ist auch bei Zerstörung von Koth das ganze Wolfram in dem Niederschlag zu suchen.

Versuch 28.

Es werden 10 ccm Ochsenblut mit 50 ccm Wasser verdünnt, dazu 10 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung zugesetzt und dann zerstört.

Ebenso viel Blut wird ohne Metallgift zu gleicher Zeit zerstört. Nach der Zerstörung und Entchlorirung werden beide Proben filtrirt und das saure Filtrat der metallfreien Probe mit HCl und Stanniol versetzt. Es erfolgt eine weisse flockige Fällung, aber keine Spur von Bläuung. Nun wird das saure Filtrat der mit Gift versetzten Probe mit HCl und Stanniol versetzt; es erfolgt weder die Blaureaction noch eine Trübung; die Flüssigkeit bleibt vielmehr ganz klar.

Der braune Filterrückstand der mit Gift versetzten Probe wird alkalisch (in 25 ccm wässeriger Kalilauge) gelöst, erwärmt, filtrirt und dann eine geringe Menge desselben mit HCl und Stanniol versetzt; es bildet sich eine flockige, bräunlich opalescirende Färbung mit einer blauen Fällung am Stanniol selbst. Daraus schliessen wir, dass das Gift bei der Zerstörung mit irgend welchen Zerstörungsproducten des Blutes aus der Lösung ausgefallen und im Niederschlag zu suchen ist.

Nachdem ich diesen Theil der Aufgabe in dem Sinne gelöst hatte, dass das Wolfram ausschliesslich im Niederschlag der zerstörten Excrete und Organtheile zu suchen ist, habe ich mich bemüht, zu bestimmen, ob ich unter diesen Bedingungen auch ungestört die empirisch festgestellte Grenze der Stanniolreaction erreichen kann.

Versuch 29.

Es werden 300 ccm Harn mit 10 mg WO_3 (1 ccm einer 1%igen Lösung) versetzt und zerstört. Es gelingt, die Menge qualitativ in dem aufgelösten Niederschlag nachzuweisen. Es liess sich nun wahrscheinlich machen, dass bei den Manipulationen nicht über 0,25 mg verloren geht (an den Glaswänden, am Filter und dergl.); also schliesse ich, dass im zerstörten Harn 9,75 mg WO_3 sich durch die Stanniolprobe sicher nachweisen lassen.

Nun werden 300 ccm Harn mit 5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,5%igen Lösung) versetzt und zerstört. Es gelingt, die Menge qualitativ in dem aufgelösten Niederschlage nachzuweisen. Also vermag die Probe auch 4,75 mg WO_3 nach der Zerstörung des Harns nachzuweisen.

Es werden 300 ccm Harn mit 2,5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,25%igen Lösung) versetzt und zerstört. Auch hier gelingt es, das Wolfram

im aufgelösten Niederschlage zu entdecken. Es können also unter gleichen Bedingungen wie vorhin auch 2,25 mg WO_3 durch die Stanniolprobe noch nachgewiesen werden.

Es werden 300 ccm Harn mit 1,25 mg WO_3 (1 ccm einer 0,125%igen Lösung) versetzt und zerstört. Hier erfolgt die Reaction auch. Also kann auch 1 mg WO_3 unter gleichen Bedingungen nachgewiesen werden.

Es werden 300 ccm Harn mit 0,5 mg WO_3 (1 ccm einer 0,05%igen Lösung) versetzt und zerstört. Auch hier gelingt die Reaction. Es werden somit auch 0,25 mg WO_3 noch ebenso nachgewiesen.

Qualitativ ist unser Verfahren also bei über 0,25 mg WO_3 in 300 ccm Harn entschieden zum Nachweis verwendbar.

Versuch 30.

Es werden 300 ccm Harn mit 0,2 mg WO_3 (1 ccm einer 0,02%igen Lösung) versetzt und zerstört. Unsere Reaction gelingt nicht mehr, was auch verständlich ist, wenn wir berücksichtigen, dass bei den Manipulationen 0,25 mg verloren gehen können. Viel grösser ist der Fehler, wie aus Versuch 29 hervorgeht, aber auch nicht. Dies ermuthigte mich zu einer quantitativen Verwerthung der Stanniolmethode.

Es werden 500 ccm Harn mit 5 mg WO_3 (d. h. mit 1 ccm einer 0,5%igen Lösung) versetzt und zerstört. Der Niederschlag wird in 3 ccm Lauge aufgelöst und mit Wasser auf 10 ccm gebracht. Davon wird 1 ccm, d. h. der 10. Theil, genommen und auf Wolfram untersucht. Die Reaction gelingt; ebenso gelingt sie bei 0,5 ccm, 0,25 ccm, 0,1 ccm, 0,05 ccm und 0,025 ccm; sie lässt erst bei 0,02 ccm im Stich. Es bildet somit der 0,025 : 10 oder 0,0025., d. h. der 400. Theil der ganzen Lösung (1/400) die Minimalgrenze der Nachweisbarkeit. Ich berechne also unter Zugrundelegung der in Versuch 23 gefundenen minimalsten noch nachweisbaren Menge von 0,01 mg

$$\frac{1}{400}\,x = 0{,}01 \text{ mg, d. h. } x = 0{,}01 \text{ mg} \times 400 = 4 \text{ mg.}$$

Von 5 vorhandenen Milligrammen der WO_3 sind somit 4 wieder gefunden. Der Fehler beträgt also 1 mg = 20%. Wenn wir aber berücksichtigen, dass nach Versuch 29 bei den Manipulationen 0,25 mg verloren gegangen sein können, dass ferner der Wahrscheinlichkeitsfehler 0,09 mg betragen kann, so reducirt sich unser Fehler auf 0,66 mg, d. h. von 20% auf 13%. Und diese würden wir auch herausbekommen können, wenn wir die Grenzen 1/400 und 1/500 enger zusammenziehen wollten.

Dem Versuch 30 analog wurden auch mit Koth und Blut Zerstörungen und Bestimmungen angestellt, die im Allgemeinen dasselbe Resultat ergaben. Jedenfalls war auch hier der Fehler nicht grösser.

Zum Schlusse machte ich noch zwei Versuche zur Controle der Methode, einen mit den stark bindegewebigen Nieren einer alten Katze und den anderen mit einem ganzen Frosch.

Versuch 31.

Es werden zwei Katzennieren von 12,0 g Gewicht mit 6,0 g HCl versetzt, dazu Wasser bis 300 ccm zugesetzt, 1,0 g $KClO_3$ hinzugefügt und zerstört, nachdem zum Gemenge 60 mg WO_3 (als Na_2WO_4-Lösung) zugefügt worden waren. Das klare Filtrat der zerstörten Nieren lässt keine Spur Wolfram entdecken. Der weisse, feinflockige, käsige Filterrückstand wird in Soda aufgelöst, mit Wasser verdünnt und filtrirt. Wir bekommen 160 ccm einer neutralen Lösung, die noch bis 800 ccm mit Wasser versetzt wird. Davon wird anfangs 1 ccm auf Wolfram untersucht. Die Reaction erfolgt sofort und nicht nur bei 1 ccm, sondern auch bei 0,5, 0,25, 0,2, 0,15 ccm der Lösung, bei 0,1 ccm derselben ist aber schon keine Bläuung mehr wahrzunehmen.

Wenn wir nun die Menge berechnen, sehen wir, dass unsere Reactionsgrenze bei dem

$$\frac{15}{100 \,.\, 800} \text{ oder } \frac{3}{16000} \text{ Theil}$$

der ganzen Menge sich befindet. Es ist also:

$$\frac{1}{16000}\, x = 0{,}01 \text{ mg}; \; x = \frac{0{,}01 \,.\, 16000}{3} = \frac{160}{3} = 53{,}333\ldots \text{ mg.}$$

Wenn wir den Verlust von 0,25 und den Wahrscheinlichkeitsfehler $0{,}009 \times 800 = 7{,}2$ hinzurechnen, bekommen wir:

$$53{,}33\ldots + 0{,}25 + 7{,}2 = 60{,}78 \text{ mg,}$$

also fast genau die richtige Zahl, die dadurch grösser erscheint, weil der Wahrscheinlichkeitsfehler in diesem Falle weniger als das Maximum beträgt.

Versuch 32.

Es wird einem Frosch von 88,0 g Gewicht 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung um 10 Uhr und noch 1 ccm derselben Lösung um 3 Uhr subcutan eingespritzt, d. h. im Ganzen 200 mg. Um 5 Uhr wird der Frosch getödtet, in kleinste Stückchen zerhackt und in einem Kolben zur Zerstörung auf das Dampfbad gestellt, nachdem 4,0 g HCl, dann H_2O bis 360 ccm und 10,0 $KClO_3$ zugefügt worden sind. Nach 2½ Stunden ist die Zerstörung schon fast zu Ende. Den nächsten Morgen wird zur entchlorten Flüssigkeit H_2O zugesetzt und filtrirt. Wir bekommen 260,0 ccm Filtrat, das keine nachweisbare WO_3-Menge (wenigstens in 25 ccm) nachweisen lässt, und einen käsigweissen Filterrückstand, der in concentrirter Kalilauge sich vollständig auflöst. Es wird diese Lösung auf 800 ccm mit Wasser verdünnt und dann systematisch die Grenze der Stanniolreaction ermittelt. Es erfolgt die Reaction bei 1,0, 0,5, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{10}$, $^1/_{12}$, $^1/_{16}$, $^1/_{20}$ und $^1/_{24}$ ccm der Auflösung; bei $^1/_{28}$ ccm gelingt die Reaction nicht mehr. Wir haben also:

$$\frac{1}{24 \,.\, 800}\, x = 0{,}01 \text{ mg oder}$$

$$x = 0{,}01 \,.\, 800 \,.\, 24 = 8 \,.\, 24 = 192 \text{ mg.}$$

Die berechnete Menge differirt von der wirklichen um 8 mg; wenn wir aber noch 0,25 mg als möglichen Verlust und 7,2 als maximalen Wahrscheinlichkeitsfehler zurechnen, reducirt sich der Fehler auf 0,55 mg, ein unbedeutender Unterschied bei einer so grossen Menge.

Ich halte mich für berechtigt, aus meinen Versuchen zu schliessen, dass die von mir angewendete Zerstörungsmethode und Berechnung mir stets genügend sichere Resultate ergiebt, um behaupten zu können, dass in dem Organ, resp. Excret **nicht weniger** Substanz enthalten ist, als die berechnete Menge beträgt. Auch der Mehrgehalt kann nur innerhalb ziemlich enger Grenzen schwanken, und zwar nur um den Werth des maximalen Wahrscheinlichkeitsfehlers und um die bei den verschiedenen Manipulationen verloren gehende Menge die berechnete Menge übertreffen.

V. Protokolle der eigenen Thierversuche.

Bei jeder Untersuchung, die die toxischen Wirkungen irgend einer Substanz festzustellen bestrebt ist, müssen folgende Punkte berücksichtigt werden: es muss erstens die minimalste tödtliche Dosis bei einer acuten Vergiftung für verschiedene Gattungen der Warmblüter und Kaltblüter ermittelt werden. Diese Frage habe ich im Allgemeinen so zu lösen versucht, dass ich mit einer bestimmten Dosis eine acute Vergiftung mit letalem Ausgang erzeugt habe und dann eine Dosis versucht habe, die eine subacute Vergiftung verursacht. Nun habe ich das arithmetische Mittel aus diesen beiden Werthen gezogen und die erhaltene Zahl als Dosis zur nächsten Vergiftung benutzt. Immer das arithmetische Mittel berechnend zwischen der kleinsten Dosis, die eine acute letale Vergiftung erzeugt hat, und der grössten, die eine subacute verursachen könnte, habe ich diese zwei Zahlen so nahe an einander gebracht, dass ich endlich mit einer gewissen Annäherung behaupten konnte, dass hier die letale Dosis für eine acute Vergiftung aufhört und die Reihe der subacuten Vergiftungen eröffnet wird. Uebrigens bin ich zu diesem systematischen Verfahren erst nach meinen Versuchen an Kaltblütern gekommen, so dass die Versuche mit letzteren nicht in genannter Ordnung gemacht worden sind. Auch bei den Versuchen an den Warmblütern habe ich mir dann und wann erlaubt, von dem System abzuweichen, um die Zahl der zu vergiftenden Thiere zu vermindern.

Es ist zweitens von grosser Wichtigkeit, das Symptomenbild möglichst genau zu beobachten, und das der ganzen Gruppe Zukommende von dem für den speciellen Fall Charakteristischen zu unterscheiden und somit für die so mangelhafte Differentialdiagnostik der Vergiftungen einige Beiträge zu liefern. Ich gebe daher in meinen Versuchsprotokollen die Beschreibung der beobachteten Symptome; um mich aber nicht unnöthiger Weise zu wiederholen, beschreibe ich

bei ein und derselben Thiergattung nicht die sich wiederholenden Symptome, sondern nur die von den vorigen Fällen abweichenden.

Da drittens zur Ergründung des inneren Wesens der Vergiftung die pathologisch-anatomischen Veränderungen von der grössten Bedeutung sind, habe ich dieselben, so weit es ging, berücksichtigt und lasse in den Versuchsprotokollen eine Beschreibung der Sectionsbefunde folgen, wobei ich aber Wiederholungen vermeide.

Ferner gehören natürlich die Ausscheidung, resp. der Verbleib des Giftes im Organismus zu den wichtigsten Fragen, weshalb ich sie nicht in den Versuchsprotokollen, sondern in einem besonderen Kapitel abhandle. Ebenso sind die Fragen über die Resorbirbarkeit des Giftes, über seine localen und entfernten Wirkungen auf die Hautsensibilität, auf die Muskelerregbarkeit, aufs Herz, auf die peripheren Gefässcentra, auf den Blutdruck etc. entsprechender Weise berücksichtigt worden und die Versuchsprotokolle geben uns über die Resultate die nöthige Aufklärung.

A. Versuche an Kaltblütern.

1. Frösche.

Versuch 33.

Es wird je 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung 3 Exemplaren von Rana temporaria subcutan injicirt, von denen wir die erste, von 24,0 g Gewicht, männlichen Geschlechtes, mit A, die zweite, von 28,0 g, gleichfalls männlichen, mit B, und die dritte, weiblichen Geschlechtes, von 28,0 g Gewicht, mit C bezeichnen wollen.

20. IX. 11 h.	Injection.
12 h.	A hält den Mund dauernd offen.
1 h.	A, B und C etwas apathisch.
3 h. 15 m.	Apathie gesteigert. A und C bleiben nach dem Umkehren bewegungslos auf dem Rücken liegen. Alle 3 entleeren reichliche Kothmengen. Bei A und B Reflexe abgeschwächt, bei C nicht mehr vorhanden, das Herz schlägt bei C nur 35 Mal in der Minute. Keine sichtbare Athmung. Bei Application des faradischen Stromes auf die Haut über dem Rückenmark zeigt sich C noch erregbar.
20. IX. 3 h. 50 m.	A liegt bewegungslos und fast ohne Reflexe auf dem Rücken; 38 Herzschläge in der Minute.
4 h. 20 m.	Bei C kein Herzschlag äusserlich mehr wahrzunehmen. Das Herz wird blossgelegt; es lässt noch ganz deutlich die Schläge sehen und zählen. Die Lymphherzen schlagen ebenfalls regelmässig. Erregbarkeit vorhanden (faradischer Strom).
5 h. 50 m.	C todt. Hohlvenen schlagen noch. A zeigt denselben Zustand wie C um 4 h. 20 m.
6 h. 10 m.	Auch die Hohlvenen schlagen bei C nicht mehr. Faradische Erregbarkeit erhalten.
7 h.	A in derselben Lage wie C um 6 h. 10 m.

21. IX. 9 h.	B gleichfalls todt gefunden. Am Grunde des Tellers, wo B sich befand, blutig-schleimige Massen, desgleichen im Munde.

Section. B. Vorkammern des Herzens stark ausgedehnt, die Kammer contrahirt. C. Vorkammern stark ausgedehnt, die Kammer contrahirt.

Versuch 34.

Es wird je 1 ccm einer 5%igen Na_2WO_4-Lösung 3 männlichen Fröschen injicirt, von denen A 31,0 g, B 26,0 g und C auch 31,0 g wiegen.

20. IX. 10 h. 45 m.	Injection.
11 h. 30 m.	B zeigt Drang nach Erbrechen. A entleert Koth.
12 h. 15 m.	C entleert Koth.
3 h. 15 m.	B entleert Koth.
3 h. 30 m.	B entleert wieder eine Menge Koth.
5 h. 15 m.	A und C entleeren reichlich Koth.
7 h.	B und C zeigen Drang nach Erbrechen und einen deutlich apathischen Zustand, bei A ist eine Trägheit der Bewegungen wahrzunehmen.
21. IX. 9 h.	B und C todt. A behält die Rückenlage, Reflexe abgeschwächt.
9 h. 10 m.	Starker Drang zum Erbrechen. Erbrechen einer gelblich-schaumigen Masse. Dabei lebhafte Bewegungen und ein deutliches Geräusch hörbar.
11 h. 20 m.	A deutlich träge, apathisch.
12 h.	Noch einmal Erbrechen.
12 h. 45 m.	Reflexe stark herabgesetzt.
3 h. 30 m.	Apathie deutlich gesteigert.
4 h. 20 m.	Dauernde Rückenlage.
4 h. 30 m.	Kein Herzschlag, selbst nicht beim Aufschneiden des Thorax wahrzunehmen. Lymphherzen schlagen noch.
4 h. 45 m.	Reflexe geschwunden. Lymphherzen schlagen auch nicht mehr. Tod.

Section. A und B lassen in der Mundhöhle und im Rachen eine Menge Schleim wahrnehmen.

Versuch 35.

Es wird je 1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung einem männlichen Frosch, A, von 21 g, und einem weiblichen, B, von 23 g, subcutan injicirt.

20. IX. 5 h. 45 m.	Injection.
6 h. 15 m.	Bei B Drang zum Erbrechen.
6 h. 15 m.	Bei A und B stärkster Drang zum Erbrechen.
7 h.	Der Drang zum Erbrechen hält noch immer an. Trägheit. Apathie.
9 h.	A und B todt.

Section. Negativer Befund.

Versuch 36.

Es werden zum Versuch 3 Frösche benutzt, ein männlicher, B, von 28,0 g, ein weiblicher, A, von 30,0 g, und ein männlicher, C, von

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

32,0 g. A bekommt 1,25 ccm, B bekommt 1 ccm, C bekommt 1,5 ccm einer 2,5%igen Lösung.

21. IX. 12 h. Injection.
12 h. 45 m. Bei B Kothentleerung.
3 h. 15 m. Bei B und C gleich starker Drang zum Erbrechen. Bei C gleich danach Erbrechen mit lautem Geräusch.
4 h. 55 m. Bei B gleichfalls Erbrechen.
5 h. 15 m. Bei A und B Reflexe herabgesetzt. Bei B wiederum Erbrechen.
6 h. B reagirt selbst auf stärkste Reize nicht. Sensibilität geschwunden. Herzschlag geschwunden. Dauernde Rückenlage. Lymphherzen schlagen.
6 h. 15 m. B todt. Lymphherzen schlagen nicht mehr. Reflexe geschwunden.
7 h. A und C noch normal, nur etwas apathisch und träge.
22. IX. 9 h. A und C in Rückenlage verharrend. Herzschlag kaum sichtbar.
10 h. Lymphherzen allein schlagen noch.
10 h. 15 m. Beide todt.
Section. Negativer Befund.

Versuch 37.

Es wird einem kräftigen weiblichen Frosch von 73,0 g Gewicht 2,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung subcutan injicirt.

21. IX. 3 h. Injection.
4 h. Apathie, dauernde Rückenlage. Schwacher, langsamer Herzschlag.
4 h. 30 m. Herzschlag nur beim Blosslegen wahrzunehmen. Lymphherzen schlagen noch.
5 h. Frosch todt.
Section. Negativer Befund.

Versuch 38.

Es wird 3 Fröschen subcutan 1,25%ige Lösung injicirt, und zwar bekommt A, ein männlicher Frosch von 54,0 g, 2 ccm, ein anderer, B, von 45,0 g, 1,67 ccm und ein weiblicher, C, von 60,0 g, 2,25 ccm.

23. IX. 10 h. Injection. Während dieses Tages lassen sich keine Erscheinungen der Vergiftung wahrnehmen. Es wird mittelst eines dazu speciell eingerichteten Apparates Koth und Harn gesammelt.
24. IX. 10 h. Ausgesprochene Apathie, Trägheit. Bei C Parese der Hinterbeine.
7 h. C ist todt. A und B apathisch.
25. IX. 9 h. Bei B ist der Herzschlag kaum wahrnehmbar. Dauernde Rückenlage. Trägheit der Reflexe.
5 h. B ist todt. A in Rückenlage verharrend. Kaum sichtbarer Herzschlag. Träge Reflexe.
7 h. A ist todt.

Section. Bei C starke Injection der Darmzotten von dem Pylorus an bis fast an den Anus. Makroskopisch ist eine starke Röthung, mikroskopisch eine Hyperämie und Schwellung der Zotten zu constatiren.

Bei B ist dieselbe Darmzotteninjection und zugleich eine allgemeine Hyperämie der Unterleibsorgane wahrzunehmen.
Bei A ist derselbe Befund wie bei C.

Versuch 39.

3 Frösche, ein Weibchen von 75,0 g (A), ein Männchen von 56,0 g (B) und ein Weibchen von 52,0 g (C) bekommen 3 ccm, resp. 2,25 ccm und 2 ccm einer 1,875%igen Lösung subcutan.

27. IX.	12 h. 30 m.	Injection.
	6 h.	A ist todt, nachdem er vorher die in den vorigen Fällen geschilderten Symptome durchgemacht hat.
	7 h.	B hat sehr schwachen Herzschlag. Athemlos. Rückenlage. Reflexe herabgesetzt.
28. IX.	9 h.	B ganz reflexlos, todt.
	4 h.	C auch reflexlos, anästhetisch.
	4 h. 15 m.	Todt.

Section. Bei allen 3 Fröschen die Mundhöhle voll Schleim.

Versuch 40.

Es wird 3 Fröschen, einem Männchen, A, von 35,0 g, einem von 47,0 g, B, und einem dritten, C, von 52,0 g 1,33 ccm, 1,67 ccm und 2 ccm einer 1,875%igen Giftlösung subcutan injicirt.

2. X.	10 h.	Injection.
	1 h.	A todt, vorher alle typischen oben genannten Symptome.
	3 h. 40 m.	Bei B Apathie, geschwächte Reflexe, Trägheit.
	6 h.	Reflexe bei B und C fast geschwunden; anästhetisch.
	7 h.	Beide todt.

Section. Bei A Befund negativ, bei B und C starke Hyperämie der Unterleibsorgane.

Die Zusammenstellung der Resultate der Froschversuche und die Berechnung der Dosen pro Kilo folgen nach den Versuchen an Kaltblütern zur Besprechung.

2. Waldschnecken (Arion).

Versuch 41.

Es werden 3 Waldschnecken in eine Schale mit etwas 10%iger Na_2WO_4-Lösung gelegt, so dass die Flüssigkeit sie bis zur Hälfte ihres Körpers bedeckt. Sie scheiden nach etwa 5 Minuten eine Menge eines gelblich-weissen dickflüssigen Secrets ab, das sie schliesslich völlig umgiebt. Nach 1 Stunde sind sie schon bewegungslos, während 3 eben solche in gewöhnliches Wasser zur Controle gelegte Waldschnecken weder eine Schleimabsonderung zeigen, noch irgend etwas von ihrer Beweglichkeit einbüssen. Die vergifteten Schnecken erholen sich nicht, nachdem sie mit Wasser abgespült worden sind.

Versuch 42.

Statt in eine 10%ige werden weitere 3 Schnecken in eine 5%ige Giftlösung gelegt. Obwohl eine Schleimproduction erfolgt, büssen die Thierchen von ihrer Beweglichkeit nichts ein.

Versuch 43.

In einer 7,5%igen Lösung gehen weitere 3 Schnecken nach 3 Stunden nach einer ebenfalls starken Secretion zu Grunde.

Da ich die gelegentlich bei den Sectionen gefundenen Parasiten und Mikroorganismen auch der Wirkung des Giftes unterworfen habe, lasse ich diese Versuche hier im Anschluss an die Versuche mit den Kaltblütern folgen.

3. Ascaris nigro-venosa.

Versuch 44.

Es werden die in den Froschlungen oft vorkommenden Ascariden (Ascaris nigro-venosa) auf ihre Lebensfähigkeit in Brunnenwasser, physiologischer Kochsalzlösung und 10%iger Giftlösung geprüft. Anfangs bewegen sie sich lebhaft in allen drei Flüssigkeiten, nach einiger Zeit aber sind sie im Brunnenwasser schon weniger lebhaft. In Kochsalzlösung aus dem Brunnenwasser übertragen, beginnen sie sich wieder viel lebhafter zu bewegen, zu recken und zu winden, als ob die Kochsalzlösung auf sie einen Reiz ausübte. Aus dem Wasser in 10%ige Giftlösung übertragen, recken sie sich auch anfangs lebhaft, bleiben dann aber vollständig still, allmählig in der Beweglichkeit abnehmend und nach 15 Minuten bewegungslos verharrend. Dieser Zustand scheint aber kein Lähmungszustand zu sein, denn, selbst wenn ich sie erst nach 10 Minuten wieder in Kochsalzlösung übertrug, fingen sie an nach etwa 10—15 Minuten sich wieder zu winden und lebhaft zu werden. Diese Proben konnten mit Erfolg einige Mal ausgeführt werden, bis nach ungefähr 3 Stunden die Beweglichkeit auch in der Kochsalzlösung aufhört und die Thierchen in gewundener Lage erstarren. Nach 9—10 Stunden cessirt die Beweglichkeit auch der Ascariden, die von Anfang an in Kochsalzlösung gelegt worden sind.

Versuch 45.

Derselbe Versuch wird gemacht, aber mit einer 3,3%igen Giftlösung. Dieselben Befunde wie in Versuch 44, aber der Tod erfolgt erst nach 12 Stunden.

Versuch 46.

Derselbe Versuch wird mit einer 1%igen Giftlösung ausgeführt. Tod erst nach 17 Stunden.

4. Paramäcien.

Versuch 47.

Es werden die in der Ampulle des Frosches reichlich vorhandenen Paramäcien (Balantidium coli) in 10%ige Giftlösung gelegt und mikroskopisch beobachtet. Die Beweglichkeit dauert mehrere Stunden ebenso fort, als ob sie sich in einer physiologischen Kochsalzlösung befänden.

5. Darmwürmer.

Versuch 48.

Es werden die gelegentlich in einem Katzendarm gefundenen Ascariden (Ascaris mystax) und Tänien (Taenia cucumerina) in 3 Gläser 1. mit reiner physiologischer Kochsalzlösung, 2. mit einem Gemisch aus derselben mit 5%iger Giftlösung zu gleichen Theilen und 3. mit reiner 10%iger Giftlösung vertheilt. Die Temperatur wird stets zwischen 30° und 40° C. gehalten. Während die Tänien sowohl in der 5%igen als in der 10%igen Giftlösung nach 7 Stunden bewegungslos sind und es auch nach dem Herausnehmen bleiben, halten die Spulwürmer noch 10 Stunden länger sogar die 10%ige Giftlösung aus, um erst nach 20 Stunden bewegungslos zu werden. In der 5%igen bewegen sie sich noch nach 24 und in der Kochsalzlösung nach 2 × 24 Stunden. Dieser Versuch wurde einige Mal mit gleichem Erfolg ausgeführt.

Wenn man nun die bisher gesammelten Thatsachen kurz ausdrücken soll, kann man sagen, dass Wolfram auf lebendes Protoplasma wohl von einiger Wirkung ist, und dass demgemäss die Thiere, deren Protoplasma durch eine Chitinlage etc. wie bei den Spulwürmern geschützt ist, es viel länger und in viel stärkeren Giftlösungen auszuhalten vermögen. Im Allgemeinen aber kann man einer Lösung, die unter 5% des Giftes enthält, keine giftige Wirkung auf niedere Thiere mit Sicherheit zuschreiben. Das Uran ist in dieser Hinsicht also mindestens zehn Mal giftiger.

Was die Resultate meiner Versuche an Fröschen betrifft, so glaube ich berechtigt zu sein, pro Kilo die Dosen von **700—400 mg** Na_2WO_4 als letal zu bezeichnen, was auf WO_3 berechnet **560—340 mg** und auf reines Metallwolfram **450 — 270 mg** ausmacht. Das Wolfram ist für Frösche also eben so giftig wie das Uran, während für Würmer etc. eine auffallende Differenz zwischen beiden besteht. Der Tod erfolgt nach mässigen Dosen im Mittel nach 12—13 Stunden, ohne besonders ausgeprägte pathologische Veränderungen wahrnehmen zu lassen. Es waren die pathologischen Befunde nie constant: wenn der Tod schnell erfolgte, sah man nur Veränderungen in dem Zustande der Contraction der Herzabtheilungen im Vergleich mit dem gewöhnlichen Verhalten. Erfolgte aber der Tod nach 20 Stunden und darüber, so fand ich am Darmtractus Veränderungen, die auf einen stärkeren Blutzufluss hinwiesen und, da eine stärkere Verdauungsthätigkeit ausgeschlossen werden

konnte, eine Lähmung der peripheren Darmgefässe anzunehmen zwangen. Der einzige mehr oder weniger constante Befund war eine Menge Schleim, die man in der Mundhöhle und im Oesophagus der Thiere immer finden konnte, womit der starke Drang zum Erbrechen im Leben zusammenzubringen ist. Als constante Symptome während des Lebens sind Mattigkeit, Apathie, Drang zum Erbrechen, Kothentleerungen, Parese, dann Paralyse, endlich Herz- und Lymphherzenlähmung zu bezeichnen. Die Reflexe sind fast stets obwohl abgeschwächt, doch bis zum Tode erhalten. Man kann also sagen, dass grössere Dosen, die schnell den Tod herbeiführen, durch primäre centrale Herzlähmung den Tod hervorrufen, während bei kleineren Dosen Lähmung der motorischen Nervencentra und der Gefässcentra des Darmes dem Tode vorausgehen.

B. Versuche an Warmblütern.

1. Ratten.

Versuch 49.

Einer weissen männlichen Ratte von 80 g Gewicht werden 1,5 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung subcutan injicirt (also 150 mg oder 1875 mg pro Kilo).

21. IX. 3 h. 30 m. Injection.
4 h. 20 m. Unruhe. Wirft sich umher. Beginnende Nausea.
4 h. 25 m. Tod.
Section. Negativer Befund.

Versuch 50.

Einer weissen Ratte von 120 g Gewicht werden 120 mg Na_2WO_4, also 1000 mg pro Kilo, subcutan injicirt (1,2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung).

29. IX. 10 h. 45 m. Injection.
12 h. Starker Durchfall. Nausea.
3 h. Apathie. Trägheit. Reflexe abgeschwächt. Thränenfluss.
4 h. Bewegungen erschwert. Anästhesie. Appetitlosigkeit.
5 h. Dyspnöe. Herzschlag schwach, kaum zu fühlen.
5 h. 30 m. Tod.
Section wird nicht ausgeführt, da die Ratte chemisch untersucht wird.

Versuch 51.

Einer weissen Ratte von 150 g Gewicht wird 100 mg Na_2WO_4, also 666,67 mg pro Kilo, subcutan injicirt.

3. X. 10 h. Injection.
11 h. Nausea beginnt.
11 h. 30 m. Nausea gesteigert. Diarrhöe.
12 h. 15 m. Durchfall hat aufgehört. Nausea doch noch vorhanden.
3 h. 15 m. Nausea lässt nach. Appetitlosigkeit.
4 h. 30 m. Nausea geschwunden. Apathie, Trägheit.

3. X. 6 h. Starker Tremor. Liegt auf der Seite.
7 h. Tod.

Section. Pars pylorica des Magens stark hyperämisch und mit punkt- und strichförmigen Ecchymosen bedeckt. Dünn- und Dickdarm schwach hyperämisch. Mesenterialgefässe stark erweitert. Darminhalt schleimig-blutig. Sowohl die Mark- als die Rindensubstanz der Nieren stark hyperämisch. Die Leber von aussen und auf Durchschnitten von deutlich acinösem Bau und gleichfalls hyperämisch.

Versuch 52.

Einer weissen Ratte von 85 g Gewicht wird 1 ccm einer 5%igen Na_2WO_4-Lösung (also 50 mg oder 588,23 mg pro Kilo) subcutan injicirt.

4. X. 10 h. 45 m. Injection. Gleich danach grosse Unruhe. In 1/4 Stunde beginnt der apathische Zustand. Trägheit, sogar bei Reiz.
11 h. 15 m. Nausea, Brechversuche. Oefter Stuhlgang (3—4 Mal), anfangs dunkel und hart, dann heller und schleimig.
12 h. Nausea sehr stark. Augen fest geschlossen, öffnen sich nur bei Reiz; beim Oeffnen des Käfigs keine Fluchtversuche.
12 h. 15 m. 2 flüssige Stühle.
12 h. 30 m. Wieder Stuhlgang.
12 h. 35 m. Wieder Stuhlgang.
12 h. 55 m. Nausea scheint nachzulassen. Augen wieder geöffnet. Diarrhöe noch stärker.
3 h. 15 m. Nausea geschwunden, Durchfälle auch nicht mehr vorhanden. Augenspalten thränenvoll. Apathie. Die Ratte liegt kugelartig (igelähnlich) zusammengekauert da, reagirt sehr träge auf starke Reize. Macht keine Fluchtversuche und lässt sich anrühren.
4 h. 30 m. Schwäche der Hinterbeine. Appetitlosigkeit.
7 h. Status idem.
5. X. 7 h. Ratte todt.

Section nicht ausgeführt.

Versuch 53.

Einer weissen Ratte von 80 g Gewicht werden 80 mg Na_2WO_4, also 500 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

5. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea beginnt.
11 h. Dyspnöeähnlicher Zustand. Appetitlosigkeit. Durchfall
3 h. 15 m. Status idem.
6. X. 9 h. 30 m. Da die Ratte sich scheinbar erholt hat, wird ihr nochmals 80 mg einverleibt. Nausea beginnt schon nach 10—15 Minuten. Dyspnöeähnlicher Zustand. Apathie. Appetitlosigkeit. Der Zustand steigert sich in demselben Sinne bis 12 h. Die Ratte ist ganz erschöpft, liegt bewegungslos auf einer Seite.
1 h. Dyspnöe. Herzschlag arrhythmisch.
3 h. Der Thorax wird eröffnet: das Herz schlägt äusserst schwach, unregelmässig; es ist überhaupt keine rechte

Systole wahrzunehmen. Dann und wann setzen die Herzschläge aus.
6. X. 3 h. 5 m. Tod.
Section. Die Marksubstanz der Nieren hyperämisch.

Versuch 54.

Das arithmetische Mittel aus den Dosen vom Versuch 52 und 53 ergiebt als nächste Probedosis etwa 540 mg pro Kilo. Daher werden einer weissen Ratte von 100 g Gewicht 54 mg Na_2WO_4 einverleibt, d. h. 3 ccm einer 1,8%igen Lösung.

6. X. 4 h. Injection. Alle Symptome wie in Versuch 52.
7. X. 11 h. 30 m. Tod.
Section. Marksubstanz der Nieren hyperämisch.

Versuch 55.

Als nächste Dosis ergiebt sich 533,33 mg pro Kilo; daher bekommt eine weisse Ratte von 75 g Gewicht 40 mg Na_2WO_4, d. h. 2 ccm einer 2%igen Lösung.

7. X. 12 h. 30 m. Injection. Alle Symptome wie im vorigen Versuch, aber Erholung. Tod erst nach nochmaliger Injection von 40 mg Na_2WO_4 nach 26,5 Stunden.
Section. Negativer Befund.

Versuch 56.

Eine weisse Ratte von 225 g Gewicht wird mit 75 mg Na_2WO_4, d. h. 333,33 mg pro Kilo, vergiftet.

8. X. 4 h. Injection. Nachdem die Ratte alle Symptome durchgemacht hat und den nächsten Tag elend und appetitlos zusammengekauert dagelegen hat, erscheint sie den
10. X. 9 h. völlig erholt. Sie bekommt daher noch eine Injection von 75 mg. Nach einer dauernden Nausea und einem starken Durchfall erfolgt um
7 h. Abends der Tod unter Krämpfen.
Section. Marksubstanz der Nieren hyperämisch. Darminhalt blutig. Hyperämie des Magendarmcanals.

Versuch 57.

Eine weisse Ratte von 100 g Gewicht wird mit 25 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 2,5%igen Lösung), also mit 250 mg pro Kilo, vergiftet.

11. X. 9 h. 15 m. Injection.
9 h. 45 m. Nausea. Apathie. Dyspnöe.
3 h. Ratte erholt sich, ist aber immer noch etwas apathisch, appetitlos. Derselbe Zustand dauert den ganzen nächsten Tag fort, und erst am 3. Tage erholt sich die Ratte vollständig.
14. X. 9 h. Die Injection wird wiederholt. In $^1/_2$ Stunde stellen sich die gewöhnlichen Symptome in der gewöhnlichen Reihenfolge ein.

15\. X. 10 h. Die Injection wird zum 3. Mal gemacht. In ½ Stunde beginnt die Wirkung, und um
7 h. liegt das Thier auf der Seite.
16\. X. 12 h. Liegt fast athemlos. Herzschlag sehr schwach. Sensibilität herabgesetzt. Augen geschlossen. Extremitäten gelähmt.
5 h. Tod.

Section. Intensive Hyperämie des Magens bis zum Pylorus, dann, den Zwölffingerdarm und einen Theil des Dünndarms überspringend, im übrigen Dünndarm bis zum Blinddarm; im Dickdarm eine unbeträchtliche Hyperämie. In der Darmwand deutliche punkt- und streifenförmige Hämorrhagien und Thromben. Magen- und Darminhalt stark blutig. Beide Nieren tiefdunkelroth. Kapsel leicht abziehbar. Die Rinde von derselben dunklen Farbe wie das Nierenmark. Die Vasa fornicis stark erweitert.

Bei mikroskopischer Betrachtung ist die Mucosa des Darmes stark von Hämorrhagien durchsetzt. Alle Gefässe, die Darmcapillaren nicht ausgenommen, sind erweitert und mit Blut gefüllt, einige sind zerrissen und man sieht in der Umgebung beträchtliche Blutergüsse. Sogar die centralen Zottenwandgefässe sind stark ausgedehnt und mit Blut erfüllt. Die Mucosa ist theils mit Blut, theils mit dichtem Fibrinnetz bedeckt, welches sich an einigen Stellen tief in die Submucosa hinein fortpflanzt. An einigen Stellen fehlt die Mucosa, und die Submucosa ist dort gerade sehr stark zellig infiltrirt, so dass sie auf das Dreifache ihrer gewöhnlichen Dicke gekommen ist. Auf Grund aller dieser Veränderungen kann hier die Diagnose einer ruhrartigen Enteritis gestellt werden. Die Nieren lassen ausser einer geringen parenchymatösen Trübung in den gewundenen Canälchen nur noch eine sehr starke Gefässerweiterung und zahlreiche Capillarhämorrhagien wahrnehmen.

Versuch 58.

Eine weisse Ratte von 155 g wird mit 31 mg Na_2WO_4, d. h. mit 200 mg pro Kilo, vergiftet.

17\. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. 45 m. Nausea, Durchfall etc. wie im vorigen Versuch.
18\. X. 9 h. Noch eine Injection von 31 mg. Dieselben Erscheinungen wie nach der ersten Injection.
19\. X. 9 h. Dritte Injection. Dieselben Symptome, aber ohne Durchfall, dauern bis zum Tode, welcher um
7 h. erfolgt.

Section. Nierenmarksubstanz strichförmig injicirt. Die mikroskopische Beobachtung lässt dieselben Veränderungen wie im Versuch 57 wahrnehmen. Nur sind hier die Hämorrhagien nicht so zahlreich.

Versuch 59.

Eine weisse Ratte von 120 g wird mit 18 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 1,8%igen Lösung), d. h. mit 150 mg pro Kilo, subcutan vergiftet.

20\. X. 9 h. Injection. Gewöhnliche Symptome. Erholung.
21\. X. 9 h. Noch eine eben solche Injection. Wieder Erholung.
So werden noch fünf Mal Injectionen gemacht, und die Ratte erholt sich, nachdem sie obwohl im geringeren Grade alle Symptome durchmacht. Jedesmal aber wird sie immer schwächer
29\. X. und erliegt endlich der Erschöpfung nach der 8. Injection.

Section wegen Fäulniss nicht ausgeführt.

Versuch 60.

Eine weisse Ratte von 95 g wird mit 12 mg Na_2WO_4 (oder 125 mg pro Kilo) vergiftet.

27. X. 5 h. Injection. Da das Thier im Laufe von 4 Tagen 8 Injectionen aushält und dieser enormen Dosis nicht unterliegt, kann diese Dosis als Grenze der subcutanen Vergiftung angesehen werden und als Anfang der Dosen für chronische Vergiftungen gelten.

Wir sehen somit, dass als die kleinste Dosis, die noch eine acute Vergiftung mit einem tödtlichen Ausgang hervorrufen kann, **540 mg** Na_2WO_4 pro Kilo Ratte zu bezeichnen ist, was auf WO_3 reducirt **424 mg**, und auf Wolframmetall berechnet **338 mg** ausmacht. Bei mässigen Dosen erfolgt der Tod im Mittel nach 6—10 Stunden, bei grösseren Dosen aber zuweilen nach 1 Stunde. Bei letzteren Dosen erfolgt der Tod durch „centrale Lähmung“, ohne merkliche anatomische Veränderungen hervorzubringen. Bei längerer Dauer der Vergiftung prägen sich einige Symptome aus, die regelmässig und in einer regelmässigen Reihenfolge aufeinander folgen. So haben wir immer die Nausea in einer halben bis einer ganzen Stunde mit allen ihren Nervensymptomen, dann die Darmsymptome (Durchfall, Diarrhöe), die aber nach einiger Zeit schwinden, um einer Dyspnöe oder noch vorher einer Reihe von Nervensymptomen Platz zu machen. So sehen wir Apathie, Anästhesie, Trägheit, schwache Reflexe, Paresen und endlich Paralysen auftreten. Dem entsprechend sehen wir bei den hyperacuten Vergiftungen negative Sectionsbefunde, bei den länger dauernden aber exquisite Gastroënteritis, oft von dysenterischem Charakter, eine Hyperämie der Unterleibsorgane, Nieren, und zahlreiche Hämorrhagien sowohl im Darm- als im Nierengefässgebiet. Dies alles scheint mir eine Bestätigung des bei den Froschversuchen Wahrgenommenen zu sein.

2. Kaninchen.

Versuch 61.

Einem Kaninchen von 1300 g werden 130 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo, einverleibt.

2. X. 3 h. 30 m. Injection. 1/2 Stunde bleibt das Thier ganz normal, dann folgt plötzlicher unaufhörlicher Durchfall und Harnlassen, ferner heftigste Krämpfe, Tetanus, Opisthotonus. Endlich Tod um 4 h. 40 m.

Section. Intestinalmucosa von Anfang bis zu Ende stark hyperämisch, an der Magen- und Dünndarmschleimhaut zahllose, an der Dickdarmmucosa einzelne zerstreute punktförmige Ecchymosen.

Versuch 62.

Einem Kaninchen von 1600 g werden 105 mg Na_2WO_4, also 65 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

3. X. 11 h. 30 m. Injection.
12 h. 15 m. Appetitlosigkeit. Kothentleerung.
1 h. Durchfall. Dyspnöeähnlicher Zustand.
3 h. Erholung. Bis 6 h. vollständig erholt.
4. X. 9 h. Noch eine Injection. Eine schwache Nausea. Durchfall. Appetitlosigkeit. Ziemlich rasche Erholung.
5. X. 9 h. Eine 3. Injection. Es folgt Apathie, Appetitlosigkeit, sparsame Harnsecretion. Der Harn saturirt, dunkel, trübe. Um
10 h. 30 m. Dyspnöe. Leichte Krämpfe. Temperatur 34,8° im Rectum gemessen.
10 h. 50 m. Starke Krämpfe. Opisthotonus, ein gellender Schrei und um
11 h. Tod.

Section. In den Pleurahöhlen Exsudatflüssigkeit von klarer gelblicher Farbe. Die rechte Lunge fast durchweg luftleer, hepatisirt, von braunrother Farbe, nur im unteren Lappen einige hellere, lufthaltige Stellen. Die Leber von auffallend blasser gelber Farbe, einer Fettleber ähnlich aussehend. An Schnitten sieht man den acinösen Bau gar nicht. An der Oberfläche der Nieren die Venae stellatae deutlich ausgeprägt. Die Marksubstanz und die Vasa fornicis mehr injicirt als sonst. In der Blase nur 7 ccm eines frischen, klaren, hellen Harns.

Die mikroskopische Untersuchung der Lunge ergiebt eine exquisite lobäre fibröse Pneumonie und ausgedehnte Lungenhämorrhagien. Die Leber erweist sich als fettig degenerirt, aber zugleich auch fettig infiltrirt. In der Niere ist eine schwache, aber deutlich ausgeprägte parenchymatöse Nephritis zu constatiren; ausserdem sehen wir hier, wie in der Rattenniere, immense Hämorrhagien aus grösseren und kleineren Nierengefässen, die sehr stark ausgedehnt und mit Blut strotzend gefüllt sind.

Versuch 63.

Einem Kaninchen von 2000 g werden 175 mg Na_2WO_4, also 87,5 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

5. X. 11 h. 30 m. Injection.
12 h. 15 m. Flüssiger Stuhl.
1 h. Mehrere Stühle. Durchfall. Nausea. Dyspnöeähnlicher Zustand.
3 h. 30 m. Parese der Hinterbeine. Das Kaninchen liegt bewegungslos auf der linken Seite.
3 h. 45 m. Lähmung der Hinterbeine. Reagirt auf Reize gar nicht. Athmung = 120, Puls = 138 in der Minute, Rectaltemperatur = 35,8°.
4 h. Leichte Krämpfe. Opisthotonus.
4 h. 15 m. Tod.

Section. Marksubstanz der Nieren stark hyperämisch. Magenschleimhaut stark hyperämisch, theils des Epithels entblösst, mit kleineren und grösseren Blutextravasaten bedeckt.

Versuch 64.

Einem Kaninchen von 1700 g werden 140 mg Na_2WO_4, also ungefähr 82 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

6. X. 9 h. 35 m. Injection.

6. X. 11 h. Durchfall.
11 h. 30 m. Parese der Hinterbeine. Dyspnöe. Nausea.
1 h. Status idem.
3 h. Starker Durchfall.
7 h. Durchfall dauert fort.
7. X. 7 h. Todt gefunden.

Section. Mark- und Rindensubstanz der Nieren stark hyperämisch. Magenmucosa theils mit Excoriationen, theils mit kleineren und grösseren Extravasaten versehen. Auch das dem Pylorus angrenzende Duodenumstück ist stark hyperämisch und mit Extravasaten bedeckt.

Versuch 65.

Als Mittel aus den Versuchen 62 und 64 ergiebt sich die Dose 78,5 mg pro Kilo, weshalb einem Kaninchen von 1500 g Gewicht 120 mg Na_2WO_4 (also 2,25 mg mehr) subcutan einverleibt werden.

7. X. 9 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea, Durchfall.
10 h. 15 m. Häufige copiöse flüssige Stühle.
10 h. 45 m. Krämpfe, Opisthotonus.
10 h. 55 m. Tod.

Section. Nierenmarksubstanz beider Nieren stark hyperämisch. Magenmucosa des Epithels beraubt und mit Blutextravasaten bedeckt.

Versuch 66.

Einem Kaninchen von 1500 g werden 112,5 mg Na_2WO_4, also 75 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

7. X. 4 h. Injection.
4 h. 30 m. Nausea. Durchfall.
5 h. Mattigkeit. Seitenlage.
5 h. 45 m. Krämpfe, Opisthotonus und Tod.

Section. Mark- und Rindensubstanz beider Nieren stark injicirt. Magenmucosa hyperämisch, an mehreren Stellen punkt- und strichförmige, den Gefässbahnen entlang verlaufende Ecchymosen.

Versuch 67.

Als Mittel aus den Versuchen 62 und 66 werden einem Kaninchen von 1500 g Gewicht 70 mg pro Kilo, d. h. im Ganzen 105 mg subcutan einverleibt.

15. X. 11 h. Injection.
11 h. 50 m. Nausea.
12 h. 20 m. Durchfall.
1 h. Mattigkeit. Krämpfe. Opisthotonus.
1 h. 30 m. Tod.

Section. An den Nieren und an der Magenschleimhaut die gewöhnlichen Befunde.

Versuch 68.

Es werden einem Kaninchen von 2300 g Gewicht 115 mg Na_2WO_4, also 50 mg pro Kilo, subcutan einverleibt, und zwar 3 Mal.

19. X. 4 h. 1. Injection von 115 mg. In 1 Stunde Durchfall. Bis zum Abend Erholung.
20. X. 9 h. Eine 2. Injection von gleicher Stärke. Wieder Durchfall, Appetitlosigkeit, dann Erholung.
22. X. 10 h. Eine 3. solche Injection. Durchfall. Nausea.
11 h. 30 m. Krämpfe, Opisthotonus.
11 h. 45 m. Tod.
Section. Negativer Befund.

Versuch 69.

Es werden einem Kaninchen von 1350 g Gewicht 45 mg Na_2WO_4, also 33,33 mg pro Kilo, subcutan einverleibt und zwar 7 Mal.

22. X. 12 h. 45 m. 1. Injection von 45 mg. Durchfall, Apathie. Erholung.
23. X. 9 h. 2. Injection. Appetitlosigkeit.
24. X. 9 h. 3. Injection. Apathie. Appetitlosigkeit.
25. X. 9 h. 4. Injection. Apathie. Durchfall. Nausea.
26. X. 9 h. 5. Injection. Durchfall. Appetitlosigkeit. Starke Abmagerung.
27. X. 9 h. 6. Injection. Durchfall. Paresen. Mattigkeit.
28. X. 9 h. 7. Injection. Sehr starke Nausea. Durchfall. Seitenlage.
10 h. Krämpfe, Opisthotonus.
10 h. 15 m. Tod. Alle Injectionen enthielten die gleiche Menge Gift.

Section. Der Darm vom Pylorus an bis etwa $^2/_3$ des Dünndarms, also bis zum Ileum, hyperämisch. Mucosa roth, injicirt. Nierenmark- und Rindensubstanz stark injicirt. In der Bauchhöhle geringe Mengen seröser Flüssigkeit. Gehirnoberfläche auch mehr injicirt als sonst.

Die mikroskopische Betrachtung der Nieren ergiebt nichts weiter als eine starke Gefässfüllung und einzelne Hämorrhagien aus den grösseren Gefässen.

Versuch 70.

Es werden einem Kaninchen von 1900 g 8 Tage lang täglich je 60 mg Na_2WO_4, also annähernd 30 mg pro Kilo subcutan einverleibt.

27. X. 9 h. 45 m. 1. Injection. Das Thier macht ebenso wie das vorige alle Symptome durch, erholt sich wegen der schwachen Intensität der Vergiftung anfangs immer wieder und stirbt endlich nach der 8. Injection, also nach 8 Tagen.

Section. Darm und Nierenmark schwach hyperämisch. Magenmucosa von einigen Extravasaten durchsetzt.

Versuch 71.

Es werden einem Kaninchen von 1100 g 11 Tage lang täglich je 27,5 mg Na_2WO_4, also annähernd 25 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

30. X. 9 h. 1. Injection von 0,9 ccm einer 3%igen Na_2WO_4-Lösung. Keine Erscheinungen.

Es wird 11 Tage lang ziemlich erfolglos täglich eine solche Injection gemacht. Ausser geringem Durchfall zeigt das Thier keine Symptome. Es ist hier somit die Grenze erreicht, wo das Gift auch keine subacute tödtliche Wirkung äussern kann, und wo die chronisch-giftigen Dosen beginnen.

Das jetzt getödtete und secirte Thier zeigt keine pathologischen Veränderungen ausser einer schwach röthlichen diffusen Färbung der Magen- und Dünndarmmucosa.

Versuch 72.

Um eine chronische Vergiftung zu erzeugen und den Verbleib des Giftes im Organismus zu untersuchen, werden einem Kaninchen von 2700 g (von dem 29. IX. bis zum 13. XI.) während 45 Tagen täglich 33 mg Na_2WO_4 (1 ccm einer 3,3%igen Lösung) subcutan einverleibt.

Während der ganzen Zeit zeigt das Thier keine Symptome ausser einem leichten Durchfall, der aber auch bald vergeht. Am 13. November wird es zu Tode chloroformirt und secirt.

Section. Magenmucosa und der ganze Dünndarm vom Pylorus ab stark diffus geröthet. Am Dickdarm hört diese chronische Enteritis auf. Makroskopisch sehen die Nieren normal aus, und auch mikroskopisch unterscheiden sie sich nicht im geringsten von normalen Nieren.

Versuch 73.

Um die Resorbirbarkeit des Giftes durch die Magendarmmucosa zu prüfen und zugleich auch den Verbleib des Giftes im Darmtractus und überhaupt im Organismus zu untersuchen, werden einem Kaninchen von 1400 g täglich im Laufe von 45 Tagen (29. IX. bis 13. XI.) 17 mg Na_2WO_4 in 30 ccm Milch durch eine Schlundsonde in den Magen injicirt. Auch hier liessen sich keine Symptome ausser einem etwas stärkeren Durchfall constatiren. Auch die Section und die mikroskopische Betrachtung der Nieren ergeben einen negativen Befund.

Wenn wir nun die Resultate der Versuche an Kaninchen in Zusammenhang betrachten, so ergiebt sich, pro Kilo gerechnet, als letale Dosis bei subcutaner Application für diese Thiere **70 mg** Na_2WO_4, was auf WO_3 berechnet **55 mg** und auf Wolframmetall berechnet **44 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt in der Nausea unter starken Krämpfen nach etwa 2—3 Stunden bei mässigen Dosen. Ohne scharfe Grenze geht eine acute Vergiftung in eine subacute über, die bei 25 mg pro Kilo Thier tödtlich zu sein aufhört; die chronische Vergiftung vermag wenigstens während anderthalb Monaten überhaupt dem Thier keinen Schaden zu bringen. Die Symptome der acuten Vergiftung mit grossen Dosen beschränken sich auf das Centralnervensystem, d. h. die Thiere sterben unter Krämpfen in überaus heftiger Nausea. Bei kleineren Dosen scheint eine Lähmung der Darmgefässcentra zu erfolgen, was zu einer Reihe von Symptomen führt, die den bei den Ratten geschilderten identisch sind. Auch der Sectionsbefund ist dem entsprechend bei raschem Tode negativ, weist aber bei kleineren Dosen eine Gastroënteritis und eine starke Nierenhyperämie auf. Auch hier lassen sich dieselben Schlussbetrachtungen wie bei den Ratten anknüpfen. — Bei der stomachalen Application bleiben kleine Dosen selbst bei Monate langer Darreichung wirkungslos.

3. Katzen.

Versuch 74.

Da Marti seine Versuche stets refracta dosi vorgenommen hat, wollte ich nun an zwei Katzen die von ihm geschilderten Symptome controliren. Zu dem Zweck wird einer kleinen Katze von 800 g 360 mg Na_2WO_4 in 5 Dosen subcutan injicirt, pro Kilo also 450 mg.

18. X. 9 h. 45 m. Injection von 1 ccm 2%iger Lösung, d. h. 20 mg. Katze wird bald unruhig und schreit unaufhörlich.
10 h. 30 m. Noch 20 mg und um 11 h. 120 mg injicirt. Sehr starke Unruhe, der Raserei nahe. Erbrechen.
11 h. 30 m. Noch 100 mg injicirt. Heftiges Erbrechen. Diarrhöe.
12 h. Noch 100 mg injicirt. Erbrechen. Flüssige Stühle. Katze ist hinfällig, schwach, lässt sich auf den Rücken legen.
12 h. 30 m. Das Thier ist sehr matt; Reflexe noch vorhanden, aber herabgesetzt und verspätet. Behält die Seitenlage.
3 h. Katze wird todt gefunden.

Section. Magendarmtractus sehr stark contrahirt und auffallend blass. Nieren etwas hyperämisch.

Versuch 75.

Einer grossen Katze von 3000 g werden 333,33 mg pro Kilo, im Ganzen also 1000 mg Na_2WO_4 in 5 Dosen subcutan einverleibt.

18. X. 9 h. 50 m. Injection von 100 mg.
10 h. 30 m. Injection von noch 100 mg.
11 h. Injection von 300 mg Na_2WO_4; Erbrechen.
11 h. 30 m. Injection von 100 mg; Erbrechen. Stuhlgang. Erbrechen 4 Mal nacheinander. Einige Stühle, anfangs harte, dann flüssige.
12 h. Injection von 400 mg. Mehrmaliges Erbrechen. Flüssige Stühle. Merkbare Hinfälligkeit, Schwäche.
12 h. 30 m. Diarrhöe und Erbrechen dauern fort. Seitenlage.
3 h. Katze ganz matt, Reflexe abgeschwächt. Schleimig-flüssige Stühle.
4 h. 45 m. Seitenlage. Reflexe schwach. Herzschlag kaum hörbar, nicht frequent.
6 h. 45 m. Herzschläge sehr selten und schwach.
19. X. 8 h. Katze wird todt gefunden.

Section. Därme leer, ad maximum contrahirt. Von aussen eine geringe Hyperämie sichtbar. Nieren sehr schwach injicirt; beim Durchschnitt erscheint die Marksubstanz mehr injicirt als gewöhnlich. Darmmucosa stark injicirt vom Duodenum an bis zum Ileum (also im Gebiete des Jejunum) zunehmend, dann allmählig schwindend. An der Ileocöcalklappe, und zwar auf der Höhe der Falten erscheint wieder eine starke Injection, um im Rectum wieder abzunehmen.

Die mikroskopische Betrachtung des Jejunum auf dem Quer- und Längsschnitt nöthigt zur Annahme einer diphtheritischen Form der Dysenterie. So sehen wir an einigen Stellen Necrosen der ganzen Drüsenschicht der Mucosa. Der blutig-fibrinöse Belag der Mucosa setzt sich zwischen den Drüsen der Mucosa weiter fort, und die Drüsen selbst sind nur an einzelnen Contouren erkennbar, da sie in eine trübkörnige necrotische Masse verwandelt sind. Die Submucosa ist dicker als gewöhnlich und scheint kleinzellig infiltrirt zu sein.

Versuch 76.

Einer Katze von 2800 g werden 280 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo subcutan einverleibt.

19. X.	9 h.	Injection.
	10 h. 30 m.	Erbrechen.
	11 h.	Erbrechen. Apathie.
	5 h.	Erholung.
20. X.	9 h.	Bekommt noch 280 mg.
	9 h. 30 m.	Nausea. Erbrechen. Apathie.
	10 h.	Wieder Erbrechen.
	11 h.	Wieder Erbrechen.
	11 h. 25 m.	3—4 Mal Erbrechen.
	12 h.	Unaufhörlicher Drang zum Erbrechen und Erbrechen alle 5—10 Minuten. Harter Stuhlgang.
	3 h. 15 m.	Durchfall. Appetitlosigkeit. Blutiges Erbrechen von fast reinem Blute.
	5 h. 15 m.	Blutig-schleimige Massen werden immerfort erbrochen. Blutiger Durchfall. Aeusserste Schwäche.
	6 h. 30 m.	Das Erbrechen und der Durchfall dauern fort. Seitenlage. Reflexe schwach, verspätet.
21. X.	9 h.	Katze wird todt gefunden.

Section. Der ganze Magendarmtractus von aussen blaugrau aussehend. Blase mässig gefüllt. Der Dickdarminhalt blutig-schaumig; auch das Rectum mit flüssigem Blut gefüllt. Die Mucosa des Rectum schwach roth verfärbt. Processus vermiformis wurstförmig mit Blut gefüllt, die Mucosa nur leicht röthlich. Dasselbe gilt von der Bauhinschen Klappe. Der ganze Dünndarm bis zum Magen sowohl wie dieser selbst mit Blut gefüllt, die ganze Mucosa von einer dicken theerartigen Blutschicht durchsetzt, so dass nicht ein Quadratcentimeter von der Extravasation frei ist. Die vorsichtig abgespülte Mucosa ist fast überall vom Epithel entblösst, da letzteres sich mit der blutigen Auf- und Einlagerung zugleich ablöst. Beim Querschnitt scheint die Mucosa überall stark dick, geschwellt, durch und durch von Blut durchtränkt; unter ihr sieht man deutlich die relativ dünne Muscularis, und dann kommt eine ödematöse Zwischenschicht, die die Serosa von der Muscularis abhebt. Alle diese Veränderungen setzen aber mit einer scharfen Grenze plötzlich nahe vom Pylorus ab. Die Magenschleimhaut hyperämisch, aber viel schwächer als der Darm; im Fundustheil zahlreiche ausgedehnte Excoriationen. Die Milz von frischen blutigen Extravasaten durchsetzt. Die Leber von normaler Farbe und Consistenz. Die Nierenmarksubstanz etwas stärker injicirt als sonst; Venae stellatae deutlich ausgeprägt. Die Lungen etwas emphysematös. Herz mit theils flüssigem, theils geronnenem Blut gefüllt. Die Gehirnoberfläche etwas stärker injicirt als sonst. Die Centralganglien und der Hirndurchschnitt normal.

Die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes lässt folgende Elemente unterscheiden: massenhaft rothe und weisse Blutkörperchen, Schleim, Detritusmassen und Fibrinfäden. Der mikroskopische Befund der Darmwand und besonders der Drüsenschicht der Mucosa zeigt am deutlichsten alle Zeichen einer diphtheritischen-Dysenterie. Die Intensität der Veränderungen entspricht vollständig den Abstufungen in der Hyperämie und Extravasation, die wir eben beschrieben haben. An der Milz lässt sich eine mässige kleinzellige Hyperplasie nachweisen.

Versuch 77.

Als Mittelwerth von den Versuchen 75 und 76 ergiebt sich die Dosis von 216,67 mg pro Kilo, wesshalb jetzt einer Katze von 2100 g ungefähr 455 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt wird.

25. X. 9 h. 30 m. 1. Injection.
10 h. 20 m. Erbrechen und sehr flüssige, copiöse, mehrmalige Stühle.
12 h. Flüssige Stühle und schleimige, gallig gefärbte erbrochene Massen.
5 h. Katze ganz schwach, matt. Erbrechen dauert fort.
7 h. Collaps.
26. X. 7 h. Todt gefunden.

Section. Blase leer, contrahirt. Rectum und Dickdarm auf der Höhe der Längsfalten schwach hyperämisch. Die Schleimhaut aufgelockert. Im Ileum ist die Hyperämie geschwunden, um im Jejunum wieder zu beginnen und im Duodenum wie gewöhnlich sehr stark ausgeprägt zu sein. Mit unbewaffnetem Auge sind die sammetartigen queren blutigen prominirenden Falten sichtbar. Die Magenmucosa sieht normal aus und ist nur von einigen Blutextravasaten von Erbsengrösse durchsetzt. Nierenmarksubstanz ziemlich stark injicirt.

Versuch 78.

Als nächste Dosis ergiebt sich aus den Versuchen 75 und 77 die Zahl 150 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2400 g an 2 Tagen je 360 mg subcutan einverleibt werden.

27. X. 10 h. 1. Injection.
10 h. 30 m. Häufiges schaumiges Erbrechen und flüssige Stühle.
1 h. Katze ist apathisch. Appetitlosigkeit.
4 h. Katze erholt sich.
7 h. Völlig erholt.
28. X. 9 h. 15 m. 2. Injection. Mehrmaliges schaumiges Erbrechen von geringen Mengen. Flüssige Stühle.
4 h. Sehr schwach. Durchfall noch stärker. Erbrechen dauert fort.
7 h. Die Katze ist ganz matt, hinfällig.
29. X. 7. h. Seitenlage. Athmung sehr erschwert.
9. h. Leichte Krämpfe.
9. h. 30 m. Tod.

Section. Die Veränderungen sind denen von den Versuchen 76 und 77 vollständig gleich, was den Darmtractus und die Nieren anbetrifft. Die Milz aber ist vollständig normal.

Versuch 79.

Die nächste Dosis wird aus den Versuchen 77 und 78 berechnet und einer Katze von 4200 g 185 mg pro Kilo, d. h. im Ganzen je 777 mg Na_2WO_4 an 2 Tagen subcutan einverleibt.

30. X. 9 h. 30 m. 1. Injection.
12 h. Erbrechen geringer Mengen.
3 h. 30 m. Einige dickflüssige, breiige Stühle.
5 h. Erbrechen schleimig-blutiger Massen.
7 h. Starker Durchfall.

1. XI. 9 h. 15 m. 2. Injection.
11 h. Erbrechen, flüssige Stühle, Appetitlosigkeit.
5 h. Apathie, Reflexe herabgesetzt.
7 h. Seitenlage.
2. XI. 8 h. 15 m. Tod unter leichten Zuckungen.

Section. Am Darmtractus solche Veränderungen, wie sie in den vorigen Versuchen geschildert wurden. Milz etwas vergrössert. Der Mittellappen der rechten Lunge blutig infiltrirt. Lungenödem.

Versuch 80.

Aus den Dosen der Versuche 77 und 79 ergiebt sich als nächste Dosis 200 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2100 g 420 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

2. XI. 8 h. 30 m. Injection.
10 h. Nausea. Erbrechen.
11 h. Heftiges Erbrechen. Beginn des Durchfalls. Parese der Hinterbeine.
11 h. 25 m. Heftiges Erbrechen. Lähmung der Hinterbeine. Seitenlage. Ausserordentliche Schwäche, flache Dyspnöe.
12 h. Herzschläge äusserst schwach. Flache Dyspnöe. Durchfall.
3 h. Tod unter leichten Krämpfen.

Section. Blase leer. Nieren hyperämisch. Am Darm oberhalb der Valv. Bauhini und im Duodenum schwache Blutungen. Im Magen einige Extravasate von geringer Grösse.

Versuch 81.

Das Mittel aus den Versuchen 79 und 80 ist 192,75 mg pro Kilo Thier, wesshalb einer Katze von 1700 g 327 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

2. XI. 4 h. Injection.
4 h. 30 m. Erbrechen. Harter Stuhlgang.
5 h. Starke Nausea. Mehrmaliges Erbrechen. Flüssige schwarze Stühle.
5 h. 40 m. Blutuntermischtes Erbrechen.
7 h. Mattigkeit, Schwäche. Erbrechen mit Durchfall dauern fort.
3. XI. 9 h. Seitenlage, Reflexe sehr schwach. Kaum merkbare Athembewegungen. Leichte Zuckungen.
10 h. 5 m. Tod.

Section. Typische Veränderungen ganz wie bei vorigen Versuchen.

Versuch 82.

Als nächste Dosis (aus den Versuchen 79 und 81) ergiebt sich 188,75 mg pro Kilo, wesshalb einer Katze von 2500 g 472 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt werden.

3. XI. 11 h. Injection.
11 h. 45 m. Nausea. Erbrechen.
12 h. 15 m. Schaumiges gelbes Erbrechen. Durchfall.
1 h. Mattigkeit. Erbrechen und Durchfall dauern fort.

3. XI. 7 h. Seitenlage. Hinterbeine gelähmt. Flache Dyspnöe.
4. XI. 7 h. Todt gefunden.
Section. Befund wie gewöhnlich.

Versuch 83.

Als nächste Dosis wird 75 mg pro Kilo benutzt, wesshalb eine Katze von 2000 g mit 150 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet wird. Da diese Dose nicht tödtlich ist, so wird dieselbe Injection mehrmals in Pausen, im Ganzen 7 Mal, gemacht.

4. XI. 9 h. 1. Injection. Einige Mal schaumiges Erbrechen. Etwas später Durchfall. Dann aber Erholung.
Es hält das Thier noch 6 Injectionen aus und stirbt sodann unter leichten Zuckungen, nachdem es 1 Tag vorher eine Parese und dann eine Paralyse der Hinterbeine aufzuweisen hatte, am 8. Tage.
Section. Der gewöhnliche Befund.

Versuch 84.

Um eine chronische Vergiftung zu erzeugen, wird einer Katze von 4300 g nach und nach 215 mg Na_2WO_4, d. h. 50 mg pro Kilo, subcutan injicirt. Die Injectionen erfolgen täglich vom 10. October bis zum 10. November, und im Laufe dieses Monats zeigt die Katze ausser Mattigkeit, Apathie und vorübergehenden Durchfällen keine besonderen Symptome. Nach Verlauf des Monats freigelassen, fühlt sie sich ganz wohl und wird nach einigen Tagen munter.

Wenn wir unsere Resultate bei den Versuchen an Katzen überblicken, so sehen wir, dass als letale Dosis bei acuten Vergiftungen noch **189 mg** Na_2WO_4 dienen kann, was auf WO_3 berechnet **149 mg** und auf reines Wolfram **111 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt im Mittel nach 12—14 Stunden, nachdem das Thier eine heftige Nausea, Erbrechen und Durchfälle dysenterischer Art durchgemacht hat. Vor dem Tode kommt noch manchmal Dyspnöe und constant Paresen und Paralysen vor. Die anatomischen Veränderungen beschränken sich auf den Darmtractus, der an einer Art diphtheritischer Dysenterie erkrankt, und auf die Unterleibsorgane, die stark injicirt werden.

4. Hunde.

Versuch 85.

Einem Hunde von 6000 g werden 600 mg Na_2WO_4, also 100 mg pro Kilo, subcutan injicirt. Da er nicht daran stirbt, wird die Injection mehrmals wiederholt.

21. X. 10 h. 45 m. 1. Injection.
11 h. 15 m. Die Nausea beginnt: der Hund ist unruhig, fast rasend, macht von Zeit zu Zeit Brechversuche.
11 h. 20 m. Erbrechen und gleichzeitig Stuhlgang.
11 h. 30 m. Wieder Erbrechen. Durchfall.
12 h. 30 m. Schaumiges Erbrechen. Liegt ruhig, apathisch.

21. X. 12 h. 45 m. Erbrechen und Durchfall.
3 h. 15 m. Apathie. Mattigkeit. Durchfall.
22. X. 9 h. Der Hund scheint sich zu erholen.
23. X. 9 h. 15 m. 2. Injection. Den ganzen Tag sehr schwach. Appetitlosigkeit. Beim Aufstellen auf die Beine ein Zittern aller 4 Extremitäten. Seitenlage. Die Injectionsstelle ist aufgetrieben und an Stelle derer ein grosser fluctuirender Abscess.
24. X. 9 h. 3. Injection.
11 h. Erbrechen.
12 h. Flüssige Stühle.
1 h. Mehrmals Erbrechen.
3 h. 30 m. Blutiges mehrmaliges Erbrechen. Flüssige schleimige Stühle, wie eine Membran zusammenhängend.
5 h. Apathie. Parese.
7 h. Hund ruhig, scheint sich zu erholen.
25. X. 9 h. 15 m. 4. Injection. Seitenlage. Apathie.
26. X. 9 h. Bei der Berührung des Hundes fühlt man an vielen Stellen fluctuirende Abscesse; dieselben befinden sich auch unter der Unterlippe. Beständiges Frösteln. Appetitlosigkeit. Gelbe Scleren. Es wird die Diagnose auf Septicopyämie gestellt, der Hund getödtet und secirt.

Section. Trotz der Veränderungen und Verfärbungen, die durch die Septicopyämie erzeugt sind, kann man die typischen Wolframveränderungen im ganzen Darmtractus bis zum Pylorus verfolgen; nur ist alles stark icterisch verfärbt. Milz sehr gross, beim Durchschnitt deutliche Prominenz über die Schnittfläche. Malpighische Körperchen deutlich sichtbar. Blase stark gespannt und mit Harn gefüllt.

Versuch 86.

Einem Hunde von 5000 g werden an 5 aufeinander folgenden Tagen je 500 mg Na_2WO_4, also wieder 100 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

26. X. 11 h. 1. Injection. Der Hund macht alle Symptome wie der vorige durch und erholt sich.

Er bekommt noch vier Injectionen und stirbt nach heftigstem Erbrechen und Durchfall nach der 5. Injection unter leichten Krämpfen.

Section. Der gewöhnliche Befund wie bei Katzen.

Versuch 87.

Es wird einem Hunde von 5200 g 150 mg pro Kilo, im Ganzen 780 mg Na_2WO_4 subcutan einverleibt.

1. XI. 10 h. Injection.
10 h. 30 m. Unaufhörliches schaumiges Erbrechen und Durchfall.
12 h. Galliges Erbrechen. Mehrere dünne Stühle.
3 h. 30 m. Erbrechen und Durchfall dauern fort. Mattigkeit. Dyspnöe.
5 h. Der Hund liegt ganz ruhig, bewegungslos.
7 h. Apathie. Seitenlage.
2. XI. 8 h. Unaufhörliches Erbrechen und Durchfall.
9 h. Leichte Zuckungen. Dyspnöe. Herzschlag kaum zu fühlen.

10 h. Kaum sichtbare Athembewegungen.
10 h. 40 m. Reflexe an den Vorder- und Hinterextremitäten völlig geschwunden.
11 h. 30 m. Agonales Athmen.
12 h. 7 m. Leichte Zuckungen. Blutiger flüssiger Stuhl.
12 h. 15 m. Tod.

Section. Die Milz normal gross, blaulivid; unter der Oberfläche eine Menge prominirender, dicht unter der Kapsel gelegener Blutheerde. Blase stark gespannt und gefüllt. Am Darmtractus und an den Nieren eben solche Veränderungen wie bei den Katzen.

Versuch 88.

Nun wird ein Hund von 6200 g mit 125 mg pro Kilo, im Ganzen mit 775 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet.

3. XI. 10 h. Injection.
10 h. 30 m. Nausea. Erbrechen.
10 h. 40 m. Mehrmaliges schaumiges Erbrechen.
12 h. Galliges Erbrechen. Durchfall. Jede 10 Minuten flüssige blutig-schleimige Stühle.
5 h. Reines Bluterbrechen.
7 h. Seitenlage. Bewegungslos. Reflexe schwach. Athembewegungen schwach. Thier fühlt sich kalt an.
4. XI. 7 h. Todtenstarr gefunden.

Section. Milz mit geringen, kleinen Extravasaten bedeckt. An den Nieren und am Darmtractus so typische Veränderungen, dass man sie als eine genaue Wiederholung der Befunde am Katzendarmtractus bezeichnen kann.

Versuch 89.

Einem Hunde von 4200 g werden je 472,5 mg Gift, also 112,5 mg Na_2WO_4 pro Kilo, an 4 aufeinander folgenden Tagen subcutan einverleibt.

4. XI. 4 h. 1. Injection.
5 h. Nausea. Erbrechen.
5 h. 30 m. Durchfall. Erbrechen dauert fort.
6 h. 15 m. Mattigkeit. Erbrechen. Durchfall.
5. XI. 9 h. Hund hat sich über Nacht erholt. 2. Injection. Wieder dieselben Symptome bis zum Abend, dann wieder Erholung.

Es werden noch 2 Injectionen gemacht und das Thier stirbt nach der 4. Injection unter leichten Zuckungen.

Section. Die gewöhnlichen Wolframveränderungen, aber nicht sehr intensiv. An allen Organen fettige Entartung. Gewebe stark ödematös und icterisch verfärbt. Herzklappen fettig entartet und arteriosclerotisch. Gefässwände fettig und arteriosclerotisch.

Versuch 90.

Es wird ein Hund von 3600 g an 7 aufeinander folgenden Tagen mit je 118,75 mg pro Kilo, im Ganzen mit 427,5 $\times$ 7 mg Na_2WO_4 subcutan vergiftet.

8. XI. 9 h. 1. Injection. Einige Mal Erbrechen, Stühle, Mattigkeit. Später Erholung.

Es wurde die Injection 7 Tage nach einander ausgeführt, bis der Hund endlich nach der 7. Injection zu Grunde ging.

Section. Gewöhnliche Darm- und Nierenveränderungen. Blase gespannt und voll.

Als letale Dosis bei acuten Vergiftungen von Hunden können wir somit **125 mg** Na_2WO_4 pro Kilo annehmen, was auf WO_3 reducirt **99 mg** und auf Wolframmetall reducirt **78 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt nach ungefähr 22—24 Stunden. Sobald die Dosis etwas kleiner gegriffen wird, erholen sich die Thiere so vollkommen, dass beispielsweise je **118 mg** Na_2WO_4 pro Kilo an 7 aufeinander folgenden Tagen injicirt werden müssen, um zu tödten. Was die Symptome und den Sectionsbefund anbetrifft, unterscheiden sich dieselben sehr wenig von denen, die wir bei den Katzen schon einmal geschildert haben.

5. Hähne.

Versuch 91.

Ein kräftiger Hahn von 1500 g wird mit 700 mg Na_2WO_4, also mit 467 mg pro Kilo, subcutan vergiftet.

27. X. 4 h. 40 m. Injection.
Abends um 7 h. ist der Hahn noch völlig normal.
28. X. 7 h. früh. Hahn todt gefunden. Im Käfig geringe Mengen von gelbem, schaumigem Erbrechen.

Section. Im Kropf eine beträchtliche Menge trüber gelber, stark nach Koth riechender Flüssigkeit. Dieselbe Masse setzt sich weiter bis zum Schnabel fort und bedeckt die Wände des Oesophagus. In der Bauchhöhle beträchtliche Mengen derselben Flüssigkeit. Es ist trotzdem keine Perforationsöffnung aufzufinden. Im Rachen grosse Mengen von schaumigen Massen. Auf dem visceralen Blatt des Pericardiums einige kleine Ecchymosen.

Versuch 92.

Es werden einem Hahn von 1700 g 510 mg Na_2WO_4, also 300 mg pro Kilo, subcutan einverleibt.

2. XI. 9 h. Injection. Während des Tages Durchfall, Erbrechen, aber später Erholung.
3. XI. 9 h. Eine 2. Injection. Wieder starkes Erbrechen. Durchfall, Schwäche.
12 h. Lähmung der Extremitäten. Liegt flach auf der Diele. Aus dem Schnabel fliesst von Zeit zu Zeit eine flüssig-schaumige Masse heraus.
3 h. Todt gefunden.

Section. Der Kropf voll mit Speiseresten. Musculatur stark ödematös. Mucosa des Kropfes normal. Der den Kropf mit dem Vormagen verbindende Theil des Oesophagus hyperämisch, die Vormagendrüsen geschwellt und blutig infiltrirt. Die Magenmucosa normal. Am Pylorus, jenseits des Magens, mit einer scharfen Linie beginnend, eine intensive Darmentzündung, blutige Infiltration der geschwellten Mucosa, am Ende des Jejunum abnehmend, im Ileum hier und da ecchymosirt, oberhalb der Ileocöcalklappe, im Rectum und Dickdarm wieder stark

blutig infiltrirt. Die beiden Blinddärme durchweg mit Blut gefüllt und mit ganz schwarzer, blutig infiltrirter Schleimhaut versehen. In der Bauchhöhle und an dem serösen Ueberzug der Bauchorgane einige Blutgerinnsel. An dem visceralen Blatt des Pericards einige sehr deutliche Blutaustritte.

Die mikroskopische Betrachtung des Vormagens lässt im Gewebe der Drüsen einzelne Blutergüsse wahrnehmen. Die Mucosa des Blinddarms ist aber durchweg von Blutextravasaten durchsetzt. Die Ergüsse sieht man nicht nur im Lumen der Drüsen, sondern auch zwischen einzelne Drüsen sich fortsetzen. An einigen Stellen ist die Drüsenschicht theilweise zerstört. Keine ausgedehnten, aber zahlreiche, Blutungen sehen wir auch in den Nieren, und zwar sowohl in den Glomerulis, als auch zwischen den Harncanälchen.

Versuch 93.

Einem Hahn von 1600 g werden 640 mg Na_2WO_4 (400 mg pro Kilo) subcutan einverleibt.

3. XI. 9 h. Injection.
9 h. 45 m. Erbrechen. Durchfall.
12 h. Apathie. Schwäche. Durchfall.
3 h. Fällt um und verharrt in der Seitenlage. Aus dem Schnabel hängt Schleim heraus.
4. XI. 7 h. Todt gefunden.

Section. Musculatur ödematös durchtränkt; in der Haut der Kropfgegend eine Durchtränkung des subcutanen Zellgewebes mit gelben, kothig stinkenden Massen. Der den Kropf mit dem Vormagen verbindende Theil des Oesophagus hyperämisch, die Vormagendrüsen geschwellt und mässig blutig infiltrirt. Auf der Magenmucosa einige Blutextravasate. Im Darm dieselben Befunde wie im vorigen Versuch. Die beiden Blinddärme mit Blut und Koth prall gefüllt, ihre Schleimhaut hyperämisch, wenn auch nicht so stark wie im vorigen Versuch. In der Bauchhöhle geringe Mengen gelber, kothig stinkender Flüssigkeit. Der Herzbeutel mit mässigen Mengen einer klaren serösen Flüssigkeit gefüllt. Am visceralen Blatt des Pericardiums mehrere Blutextravasate.

Versuch 94.

Um die Einwirkung und die Resorbirbarkeit des reinen Metalls zu prüfen, wird einem Hahn von 1450 g eine Pille per os dargereicht, welche 438,2 mg Wolfram (entsprechend der grössten Dosis von 700 mg Na_2WO_4) enthält. Solcher Pillen bekommt der Hahn im Laufe von 8 Tagen 8 Stück. Es sind während der ganzen Zeit keine Symptome wahrzunehmen. Es wird 2 Tage gewartet und der Hahn am 3. Tage nach der Darreichung geschlachtet.

Section. Die Darmmucosa (dem Duodenum und Jejunum entsprechend) ist mit deutlichen Extravasaten durchsetzt. Blinddärme gleichfalls extravasirt.

Aus diesen wenigen Versuchen lässt sich die letale Dosis nur annähernd bestimmen. Da ich aber aus äusseren Gründen verhindert war, diese Versuche fortzusetzen, musste ich mich mit dieser groben Feststellung begnügen. Die tödtliche Dosis bei acuten Ver-

giftungen ist für Hähne auf **400 mg** Na_2WO_4 zu schätzen, was auf WO_3 berechnet **310 mg** und auf reines Metallwolfram **250 mg** ausmacht. Der Tod erfolgt nicht früher als nach 20 bis 22 Stunden, ganz wie bei den Hunden. Die Symptome und die pathologischen Veränderungen concentriren sich auf den Darmtractus, wo wir starke Reizung mit Erbrechen und Durchfall wahrnehmen, und wo wir nach dem Tode zahlreiche Extravasate finden. Ausserdem aber sehen wir bei allen Hähnen ödematöse Durchtränkung der Musculatur, Ergüsse in die Bauchhöhle und Ecchymosen am Herzbeutel. Das reine Wolframmetall ist, wie aus dem letzten Versuch hervorgeht, für Hähne so gut wie unresorbirbar.

C. Blutdruckversuche.

Versuch 95.

Eine Katze von 2200 g wird aufgebunden, rechts die Carotis externa, links die Vena jugularis blossgelegt, in die erstere eine Canüle eingebunden, welche mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung steht, in die Vena die Injectionscanüle eingeführt und befestigt. Nun wird das Thier tracheotomirt, curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet und eine Na_2WO_4-Lösung intravenös eingespritzt.

In nachstehender Tabelle bedeutet der erste Stab die Zeit, der zweite den mittleren Blutdruck und der dritte die Pulsfrequenz pro $^1/_2$ Minute.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 35 m	140	80	Noch ohne Curare.
36 m	170	78	
37 m	166	76	
38 m	152	76	
39 m			0,5 ccm einer 1%igen Curarelösung.
40 m	146	62	
41 m	110	53	
42 m	110	63	
43 m	110	68	
44 m			1 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung.
45 m	126	72	
46 m	120	72	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
47 m	180	70	
48 m	130	66	
49 m	150	70	
50 m	180	66	
51 m	120	70	
52 m	110	63	
53 m	110	63	
54 m	110	63	1 ccm einer 1%igen Na_2WO_4-Lösung.
55 m	140	67	
56 m	120	70	
57 m	120	70	
59 m	130	75	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
60 m	160	80	
12 h 1 m	140	80	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h 2 m	130	68	
3 m	120	62	
4 m	110	60	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
5 m	150	70	
6 m	134	66	
7 m	124	65	
8 m	120	66	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
9 m	150	70	
10 m	146	76	
11 m	130	68	
14 m	120	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
17 m	104	70	
18 m	128	68	
19 m	122	66	
20 m	118	64	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
22 m	136	70	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
25 m	124	70	
26 m	120	62	
27 m	124	64	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
29 m	130	65	
30 m	120	58	
31 m	120	65	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
34 m	110	50	
35 m	110	54	
36 m	110	54	
39 m	100	50	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
40 m	100	52	
41 m	104	55	
42 m	100	53	
43 m	100	50	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
44 m	110	52	
45 m	108	54	
46 m	106	52	
47 m	110	54	
48 m	84	49	
49 m	88	47	
50 m	80	—	Puls aussetzend.
51 m	0	0	Herzstillstand.

Das Thier erhielt im Ganzen 1,39 g Na_2WO_4 ins Blut, d. h. 500 mg pro Kilo, und zeigte bis zur vorletzten Injection kaum irgend welche Vergiftungserscheinungen.

Versuch 96.

Katze von 2500 g. Die rechte Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung, die Venencanüle ist in die Jugularis sin. eingeführt. Tracheotomie. Curare. Künstliche Athmung. Durchschneidung beider Nervi vago-sympathici. Bedeutung der Stäbe wie im vorigen Versuche.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
10 h 17 m	160	78	Noch ohne Curare; Vagi noch intact.
18 m	166	93	
19 m	176	93	
20 m			0,5 ccm einer 1%igen Curarelösung. Krämpfe.
21 m	170	93	
22 m	150	93	
23 m	160	94	
24 m	166	93	
25 m	170	90	
26 m	126	80	
27 m	90	83	
28 m	90	84	
29 m	110	88	
30 m	110	88	
31 m	90	83	
32 m	90	80	
33 m			1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
34 m	170	93	
35 m	130	85	
36 m	110	80	
37 m	90	78	
38 m	90	82	
39 m	90	80	
40 m	80	78	Beide Nerv. vago-symp. werden durchschnitten.
41 m	70	70	
42 m	70	70	
43 m	90	80	
44 m	90	80	
45 m	70	78	
46 m	80	80	
47 m	70	85	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
48 m	110	76	
49 m	100	70	
50 m	96	76	
51 m	90	73	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
54 m	106	68	
55 m	108	68	
56 m	108	67	
57 m	108	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
58 m	116	69	
59 m	124	68	
11 h — m	116	65	
1 m	116	64	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
2 m	156	86	
3 m	146	75	
4 m	132	70	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
5 m	136	70	
6 m	126	82	
7 m	140	80	
8 m	120	75	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
9 m	136	78	
10 m	134	75	
11 m	144	80	
12 m	110	68	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
13 m	130	70	
14 m	70	62	1 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 15 m	120	70	
16 m	68	68	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
17 m	56	53	
18 m	40	48	2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
20 m	52	48	
21 m	48	39	
22 m			2 ccm einer 10%igen Na_2WO_4-Lösung.
24 m	30	28	
25 m	30	30	
26 m	30	—	Puls unzählbar.
27 m	0	0	Herzstillstand.

Aus diesen zwei Versuchen ersehen wir also, dass jedesmal, wenn etwas von der Giftlösung injicirt wird, der Blutdruck sich etwas erhöht, bald danach aber sinkt er zur Norm und sogar unter dieselbe; bei grösseren Giftmengen sinkt er noch bedeutender, was aber nicht auf centrale Vagusreizung zurückzuführen ist, da die Durchschneidung der Nervi vago-sympathici keine Veränderung herbeizuführen im Stande ist. Eher ist die Ursache einer Ueberfüllung der Bauchgefässe zuzuschreiben, da Compression des Bauches eine beträchtliche Blutdrucksteigerung fast auf das Doppelte herbeizuführen vermochte. Diese Thatsache stimmt mit den Vermuthungen überein, die wir am Schluss der Betrachtungen über unsere Thierversuche schon einigemal ausgesprochen haben. Man kann sowohl die starke Reizung des Darmtractus, als auch das Blutdrucksinken, wenn auch nicht in überaus grossem Masse, einer Lähmung der localen Gefässcentra im Abdominalgebiet zuschreiben.

D. Versuche an überlebenden durchströmten Organen.

Versuch 97.

Diese Versuche wurden an Ochsennieren von eben geschlachteten Thieren vorgenommen. Die Nieren wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von Prof. Kobert[1]) und Thomson[2]) beschriebenen Weise fortgeführt. In der nachstehenden Tabelle bedeutet T. die Zeit und M. die durchgeflossene Blutmenge in Cubikcentimetern.

[1]) Archiv für experim. Pathol. und Pharm. Bd. **22**, p. 77.
[2]) Thomson, Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

T.	M.
Unverdünntes normales Blut.	
2 h 6 m	90
7 m	90
8 m	90
9 m	90
10 m	90
0,2 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
11 m	150
Normales Blut.	
12 m	90
13 m	90
0,2 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
14 m	120
Normales Blut.	
15 m	90
16 m	110
17 m	110
20 m	90
21 m	105
22 m	105

T.	M.
0,4 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
2 h 23 m	75
Normales Blut.	
24 m	45
25 m	60
26 m	90
27 m	80
1,0 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
28 m	90
29 m	15
Normales Blut.	
30 m	30
31 m	22
32 m	22
33 m	15
34 m	15
35 m	15

Erhöhung des Druckes ändert nichts.
Die Niere ist abgestorben.

Versuch 98.

T.	M.
Unverdünntes normales Blut.	
1 h 52 m	275
53 m	135
54 m	60
55 m	25
56 m	15
58 m	95
59 m	95
60 m	85
2 h 1 m	80
1,0 g Na_2WO_4 : 100 Blut.	
2 m	70

T.	M.
Normales Blut bei verdoppeltem Druck.	
2 h 3 m	75
4 m	60
5 m	55
1,0 g Na_2WO_4 : 200 Blut.	
6 m	55
7 m	60
Normales Blut bei verdreifachtem Druck	
8 m	40
10 m	40
11 m	25
12 m	15
13 m	15
14 m	10
15 m	8

Die Niere ist abgestorben.

Aus diesen zwei Versuchen ergiebt sich, dass **enorm grosse Dosen** (200—500 mg auf 100 ccm Blut) **die Gefässe unter Abtödtung des Organs starr und weniger durchgängig machen; kleinere Dosen** (100 mg auf 100 ccm Blut) **machen die Gefässe**

schlaff und durchgängiger, wenigstens in der ersten Minute. Indessen sind auch diese Dosen 100 Mal grösser, als dass sie mit den Vorkommnissen am lebenden Thiere verglichen werden könnten. Prof. Kobert hat nun zahlreiche Durchströmungen, deren Anführung im Einzelnen ohne Interesse ist, mit Dosen von 1—10 mg auf 100 ccm Blut vorgenommen und gefunden, dass diese gar keine Einwirkung auf das Gefässcaliber haben, während das Uran (vergl. S. 35) noch bei 1 mg auf 100 ccm Blut eine starke Erweiterung veranlasst. Wir müssen demnach sagen, dass das Wolfram selbst in toxischen Dosen wohl kaum auf die Gefässe des lebenden Körpers, d. h. unabhängig vom Centrum, einwirkt.

E. Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch 99.

Es wird ein Froschherz in der von Williams[1]) angegebenen Weise präparirt und in den von R. Maki[2]) modificirten Williams-schen Apparat eingebunden. Die Klappen desselben (Membranventile) waren bei mir durch die viel bequemeren Glaskugelventile von M. Perles[3]) ersetzt. Das Herz wird in einem Abstand von der Blutflüssigkeitsschicht eingestellt, welcher nach Dreser[4]) der günstigste für die Herzarbeit ist. In der nachstehenden Tabelle bedeuten T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse in der Minute und Q. die Menge des gelieferten Blutes in Cubikcentimetern pro Minute.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
4 h 2 m	28	2,5
4 m	26	2,0
5 m	28	2,5
6 m	28	1,5
7 m	32	1,7
8 m	37	1,4
9 m	36	2,0
12 m	38	2,0
14 m	35	1,7
16 m	38	1,8
18 m	38	1,6
20 m	36	1,6
22 m	39	1,6

1) Francis Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinwirkung. Schmiedeberg's Archiv Bd. 13, p. 1.

2) Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeïns und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Diss. Strassburg 1884.

3) Max Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Schmiedeberg's Archiv Bd. 26, 1889, p. 95.

4) H. Dreser, Ueber die Herzarbeit und Herzgifte. Schmiedeberg's Archiv Bd. 24, 1888, p. 221.

T.	P.	Q.
		100 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
4 h 25 m	40	1,5
26 m	33	1,2
28 m	40	1,5
30 m	38	1,2
32 m	40	1,7
34 m	40	1,6
36 m	40	1,6
39 m	40	1,7
41 m	36	2,0
43 m	33	1,8
45 m	33	1,8
		400 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
48 m	35	3,0
51 m	28	2,6
53 m	27	2,7
55 m	27	2,5
57 m	27	2,5
59 m	26	2,7 Abbruch d. Vers.

Versuch 100.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
12 h 37 m	20	9,0
38 m	19	9,0
39 m	21	7,0
42 m	22	9,0
		200 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
44 m	28	7,0
45 m	30	11,0
47 m	33	8,0
48 m	34	10,0
49 m	35	9,0
50 m	34	10,0
51 m	35	12,0
52 m	30	9,0
53 m	35	11,0
54 m	32	10,0
55 m	30	9,0

Versuch 101.

T.	P.	Q.
		Normale Blutflüssigkeit.
12 h 25 m	28	5,0
26 m	25	5,0
27 m	27	3,5
28 m	27	4,0
29 m	27	5,0

T.	P.	Q.
		200 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
12 h 32 m	33	5.0
33 m	31	3,7
35 m	30	4,0
36 m	33	5,0
37 m	34	5,0
38 m	37	4,0
39 m	35	4,5
40 m	33	5,0
41 m	30	4,0
42 m	28	3,5
		800 mg Na_2WO_4 : 50 Blut.
44 m	32	5,0
45 m	30	4,0
46 m	29	3,7
47 m	33	5,0
48 m	35	5,5
49 m	28	4,0
50 m	27	3,5
51 m	30	4,0
52 m	28	4,0 Abbruch d. Vers.

Aus diesen drei Versuchen ist ersichtlich, dass Wolfram selbst in ungeheuren Dosen binnen 40—60 Minuten aufs Herz ohne schädigende Einwirkung ist, d. h. weder die Frequenz noch die Intensität der Herzcontractionen in irgend welcher Weise störend beeinflusst. Nach den entsprechenden Versuchen mit Uran (vergl. S. 34) war dieses Ergebniss mit grosser Wahrscheinlichkeit zu erwarten; beide Metalle haben eben keine sofortige schädigende Einwirkung auf das Williams'sche Herz.

F. Versuche über die Wirkungen des Wolframs auf die Hautsensibilität.

Die Methode, bei Fröschen durch Eintauchen der Pfoten in verdünnte Säure Aenderungen in der Reflexthätigkeit zu bestimmen, wurde von Türck in die Wissenschaft eingeführt[1]). Die von Türck vorgeschlagene Köpfung wurde von Setschenoff[2]) durch die Zerstörung der Hemisphären ersetzt, da in ihrem vorderen Theile die die willkürlichen Bewegungen beeinflussenden Ganglien liegen. Da aber diese Methode sowohl wie die Türck'sche zu blutig schien und das übrig gebliebene Hirn in seinen Blutversorgungsverhältnissen beeinträchtigen könnte, modificirte Goltz den Türck'schen Versuch, indem er durch den Schädel hindurch das Gehirnmit einem spitzen Messer in einer die beiden hinteren Augenwinkel verbindenden Linie

[1]) Zeitschrift der kais. königl. Gesellschaft der Aerzte zu Wien, 7. Jahrg., 1850, p. 113.

[2]) Setschenoff, Beiträge zur zukünftigen Physiologie des Alkoholrausches. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1860, p. 58.

durchschnitt. Diese Methode erlitt noch einige Modificationen in den Versuchen von Meihuizen, Weil, Grisar[1]), um endlich bei Alms[2]) in folgender Gestalt zu erscheinen.

Der Frosch wird enthirnt, die Bauchaorta, Bauchvene und die zuführenden Nierenvenen durchschnitten, ferner vom peripheren Ende der Bauchaorta aus der Hinterkörper durchspült und mittelst eines doppelten, unter den Armen um die Brust geschlungenen, sehr dicken Bindfadens aufgehängt. Dann werden beide Extremitäten in lauwarmes destillirtes H_2O getaucht, und wenn nach 60 Secunden kein Reflex eintritt, herausgenommen und in 0,5%ige Salzsäure bis zum Knie getaucht und die Zeitdauer bis zum Eintritt des Reflexes notirt. Dies Eintauchen wird alle 2—3 Minuten, und zwar so viele Mal wiederholt, bis sich eine constante Reflexeintrittsdauer einstellt. Nun wird eine bestimmte Quantität der Substanz (Gift) in ein Bein eingepinselt und der Versuch wiederholt, nachdem 3 Minuten nach der Einpinselung verstrichen sind. In den Zwischenpausen kann das andere Bein geprüft werden.

Ich bin bei meinen Versuchen im Grossen und Ganzen auch nach Alms verfahren, nur mit der Ausnahme, dass ich die Frösche nicht anschnitt und entblutete, sondern nur köpfte, da das Verfahren mit Eröffnung der Bauchhöhle mir viel zu blutig und zu eingreifend schien. Einige Experimente genau nach der Methode von Alms bewiesen mir, dass meine Modification wenigstens für meine Zwecke brauchbar war.

Versuch 102.

Ein Frosch wird geköpft, entblutet, aufgehängt und dann mittelst 0,1%iger HCl-Lösung die Reflexdauer geprüft. Zur Zeitbestimmung diente ein Metronom, welches 204 Schläge in der Minute machte. Nachdem das rechte Bein bei zahlreichen Prüfungen im Durchschnitt nach 12 Schlägen aus der Säure gezogen worden war, wurde es 4 Minuten lang mit 2 ccm einer 10%igen Lösung von Natr. wolframicum eingepinselt, worauf es bei neuen Prüfungen erst nach 12, 12, 22, 66, 80 Schlägen aus der Säure gezogen wurde. Das linke Bein, welches zu Anfang etwas träger reagirte als das rechte, zuckte nach 2minutlichem Einpinseln mit derselben Lösung nach 14, 14, 16, 20, 20, 22, 45, 60, 70 Schlägen.

Bei einem zweiten Frosche wurde abwechselnd das rechte und linke Bein in die Säure getaucht und nach 12maliger Prüfung beider das linke mit 1 ccm einer 10%igen Lösung unseres Salzes eingepinselt, das rechte aber uneingepinselt gelassen. Bei weiterer Prüfung beider Beine stellte sich jetzt heraus, dass das rechte Bein nach 10 bis 12 Metronomschlägen aus der Säure gezogen wurde, d. h. normal geblieben war, während das linke erst nach 60—68 Schlägen herausgezogen wurde.

---

[1]) Vinc. Valer. Grisar, Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. Inaug.-Diss. Bonn 1873, p. 17.

[2]) Alms (unter Filehne), Die Wirkung des Cocaïns auf die peripheren Nerven. Archiv der Physiol., herausg. von Du Bois Reymond, Jahrg. 1886, Suppl., p. 293.

Ein dritter Frosch, welcher mit entsprechenden Mengen salzsauren Cocaïns, nämlich mit 5 ccm einer 3%igen Lösung, eingepinselt wurde, verlor an dem gepinselten Beine seine Reflexerregbarkeit sofort ganz, so dass er selbst bei 2minutlichem Eintauchen in die Säure überhaupt nicht mehr zuckte. Dieser Zustand ging jedoch nach 15 Minuten vorüber und machte wieder einem normaleren Verhalten Platz. Um zu prüfen, wie lange die Herabsetzung der Sensibilität durch Wolfram anhält, wurde das intacte Bein dieses Frosches mit 5 ccm einer 3%igen Lösung von Natr. wolframicum eingepinselt. Jetzt sank auch hier die Sensibilität so, dass es nicht mehr wie bisher nach 4 Secunden aus der Säure gezogen wurde, sondern erst nach 2 Minuten 15 Secunden; aber dieser Zustand ging noch schneller vorüber als beim Cocaïn, so dass schon nach 10 Minuten die Reflexdauer wieder annähernd normal war. Ganz normal wurde die Erregbarkeit beider Beine übrigens nicht wieder.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Wolfram beim Aufpinseln auf die Froschhaut die Reflexdauer beträchtlich verlängert. Durch diese anästhesirende Wirkung des Na_2WO_4 auf die Froschhaut angeregt, habe ich Versuche mit Anästhesirung der Conjunctivalschleimhaut warmblütiger Thiere vorgenommen, die mir aber alle negative Resultate lieferten, indem die Empfindlichkeit der Conjunctiva nicht abnahm. Man ersieht hieraus, dass auf cocaïnartige Wirkung eines Mittels lediglich nach Versuchen an Fröschen nicht geschlossen werden darf.

G. Versuche über die Wirkung des Wolframs auf die Muskelerregbarkeit.

Versuch 103.

Die 2 Musculi gastrocnemii eines und desselben Frosches werden 10 h. 58 m. an ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnitten. Beide reagiren, nachdem sie um 11 h., der eine in eine 0,75%ige Kochsalzlösung, und der andere in eine 0,75%ige Na_2WO_4-Lösung gebracht worden sind, bei 136, resp. 155 mm R.-A.[1]). Um 11 h. 30 m. reagirt der erste bei 116, der zweite bei 117 mm R.-A., um 12 h. 30 m. der erste bei 111, der zweite bei 115 mm R.-A., und um 3 h. 45 m. der erste wohl noch bei 107, der zweite selbst bei 0 mm R.-A. gar nicht mehr.

Versuch 104.

Es werden von zwei Fröschen die 4 Musculi gastrocnemii in gleicher Weise wie im vorigen Versuche abpräparirt, und der eine in eine 0,75%ige Kochsalzlösung, der zweite in eine 0,75%ige Na_2WO_4-Lösung, der dritte in ein Gemisch von 0,75%iger NaCl-Lösung mit

---

[1]) R.-A. bedeutet Rollenabstand der primären von der secundären Spirale.

0,75%iger Na_2WO_4-Lösung āā und der letzte in eine 2%ige Na_2WO_4-Lösung gebracht.

Es reagiren die 4 Muskeln um 10 h. 15 m.:
der 1. bei 142
„ 2. „ 153
„ 3. „ 147
„ 4. „ 180 } mm R.-A.

Es reagiren die 4 Muskeln um 11 h. 45 m.:
der 1. bei 120
„ 2. „ 122
„ 3. „ 139
„ 4. „ 139 } mm R.-A.

Es reagiren die 4 Muskeln um 1 h. 10 m.:
der 1. bei 115
„ 2. „ 117
„ 3. „ 129
„ 4. „ 136 } mm R.-A.

Es reagiren endlich die 4 Muskeln um 4 h.:
der 1. bei 110 mm R.-A.,
„ 2.
„ 3.
„ 4. } auch bei 0 mm R.-A. nicht mehr.

Dieser Versuch ergiebt, dass die Giftlösung auf die Musculatur anfangs eine die Erregbarkeit vergrössernde Wirkung ausübt, und zwar desto mehr, je stärker die Giftlösung ist, dass aber der Muskel sehr bald erschöpft wird und dann selbst nicht mehr auf die stärksten Ströme reagirt. Der Uebergang von der erhöhten Erregbarkeit zum Erregbarkeitsverlust ist zwar anfangs rapid, dann aber verlangsamt er sich, um nach etwa 5—6 Stunden den 0-Werth zu erreichen.

H. Versuche über die Ausscheidung und den Verbleib des Wolframs im Organismus.

Alle folgenden Versuche wurden nach dem allgemeinen Schema gemacht, welches ich detaillirt im Versuch 32 geschildert habe. Ich werde mich daher nur auf die Mittheilung der bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Resultate beschränken.

Versuch 105.

Der Frosch A von Versuch 40 wird zur Controle der Methode zerstört. Wir erhalten 35 ccm Lösung aus dem Niederschlag und vermögen noch Wolfram in dem $^3/_{7000}$ Theil (0,015 ccm) derselben nachzuweisen. Wir berechnen somit die im Frosch enthaltene Menge zu 23,3 mg, was von der injicirten Menge, die 25 mg betrug, um 2,7 mg differirt, welche Menge auf den Wahrscheinlichkeitsfehler und auf die intra vitam ausgeschiedene Menge zu beziehen ist.

Versuch 106.

Ebenfalls zur Controle der Methode wird die Katze vom Versuch 74 durch die Aorta thoracica ausgespült (mit einer Flüssigkeit, die 0,75 % Kochsalz, 0,75 % Rohrzucker und einige Tropfen Sublimat enthält) und dann das Thier sowohl als die Flüssigkeit völlig, aber in einzelnen Theilen, zerstört. So wird das Blut mit der Spülflüssigkeit zur Trockene verdampft und dann zerstört. Die darin enthaltene WO-Menge lässt sich berechnen auf 0,17 % des ganzen Blutquantums oder auf 30 % der injicirten Giftmenge. Der Intestinaltractus sammt Inhalt zerstört ergiebt die Menge von 17,36% der injicirten Menge, die Knochen (die langen Röhrenknochen) 0,78% der injicirten Menge, was auf das Gewicht der Trockensubstanz der Knochen berechnet 0,0175 % ausmacht, die Musculatur der Vorder- und Hinterbeine 0,277 % der injicirten Menge und 0,00082 % ihres eigenen Gewichts, die Leber 0,96 % der injicirten Menge und 0,0106 % des Eigengewichts, die Nieren 0,18 % der injicirten Menge und 0,0034 % des Eigengewichts, die Milz 0,014 % der injicirten Menge und 0,00125 % des Eigengewichts, die Haut (Haare und Fell) endlich 0,0055 % der injicirten Menge und 0,000013 % des Eigengewichts. In den Lungen und im Herzen liess sich keine Spur Wolfram auffinden. Der Rest der Katze wurde endlich auch zerstört und ergab Alles in Allem 12,5 % der injicirten Menge. Es liessen sich somit über 62 % der injicirten Menge des Giftes wieder auffinden; die fehlenden 38 % sind auf die Ausscheidung während des Lebens und auf die Wahrscheinlichkeitsfehler zu beziehen. Dass in den Ausscheidungen stets Wolfram nachzuweisen ist, beweisen uns die folgenden Versuche.

Versuch 107.

Harnanalysen.

1. Bei der Section des Frosches A von Versuch 36 wird etwas Harn in der Harnblase aufgefunden und zerstört, aber ohne eine Spur von Wolfram zu entdecken, was vielleicht durch diese kleine Menge Substanz, welche der Untersuchung unterworfen wurde, zu erklären ist.

2. Der Harn der Frösche A, B und C vom Versuch 38 wird von 2 × 24 Stunden gesammelt und theils auf Eiweiss, theils auf Zucker und theils auf Wolfram untersucht. Während Eiweiss in minimalen Mengen, Zucker gar nicht nachzuweisen war, liess sich Wolfram leicht und in relativ beträchtlicher Menge nachweisen.

3. Der ganze Koth und Harn der Ratte von Versuch 57 wird zerstört. In den 23 ccm Niederschlaglösung lässt sich Wolfram in der enormen Menge von 57,5 mg nachweisen. Da die Injectionsmenge im Ganzen 100 mg betrug, so finden wir in dem Koth und Harn 57,5 % davon wieder, was auf das Gewicht des Kothes berechnet 0,68 % desselben ausmacht.

4. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 72 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: kein Zucker, wenig Eiweiss, aber beträchtlicho Mengen Wolfram.

5. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 73 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Dasselbe Resultat wie eben angegeben wurde.

6. 25 ccm Harn des Kaninchens von Versuch 62 werden auf Eiweiss, Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: ziemlich viel Eiweiss und Wolfram, kein Zucker.

7. Bei der Section des Kaninchens von Versuch 62 wird in der Harnblase 7 ccm Harn gefunden und auf Zucker und Wolfram untersucht. Ergebniss: viel Wolfram, kein Zucker.

8. Der während des Lebens gesammelte Harn des Kaninchens vom Versuch 62 wird zerstört und quantitativ auf Wolfram untersucht. In den 80 ccm des untersuchten Harns finden wir 1 mg Wolframoxyd, was auf die injicirte Menge berechnet 0,2087 % derselben ausmacht.

Versuch 108.

Kothanalysen.

Ausser der einen, bei den Harnanalysen geschilderten Kothanalyse wurden noch drei gemacht.

1. Im Koth des Frosches von Versuch 38 lässt sich Wolfram in grossen Mengen nachweisen.

2. Die während der Vergiftung erfolgenden Ausleerungen des Frosches B von Versuch 34 werden zerstört und auf Wolfram untersucht; es lassen sich dort 3 % der injicirten Menge auffinden.

3. Etwas vom Stuhle der Katze von Versuch 75 wird auf Wolfram untersucht und schon in einem Achtel der ganzen genommenen Menge das Metall reichlich aufgefunden.

Versuch 109.

Erbrochenes.

1. Etwas vom Erbrochenen der Katze vom Versuch 75 wird auf Wolfram untersucht; es lässt sich schon in $^1/_{18}$ Theil der genommenen Menge ziemlich viel Wolfram nachweisen.

2. Es wird etwas vom Erbrochenen der Katze vom Versuch 76 auf Wolfram untersucht, und in $^1/_{15}$ Theil der genommenen Menge Metall in grossen Massen aufgefunden.

Versuch 110.

Blutanalysen.

Ausser der im Versuch 105 geschilderten Blutanalyse, wo wir 30 % der einer Katze injicirten Menge von Wolfram aufgefunden haben, wurden noch drei ausgeführt.

1. Es wird das Blut des durchspülten Frosches vom Versuch 37 zerstört und auf Wolfram untersucht. Es wird dort 12,8 % des injicirten Giftes entdeckt.

2. Es wird das Blut mit der Spülflüssigkeit des Frosches C vom Versuch 38 (130 g Flüssigkeit, von denen 1,5 g das reine Blut ausmacht) zerstört und auf Wolfram untersucht. Es lässt sich dort 10,26 % der Injectionsmenge nachweisen oder 0,21 % des Blutgewichts.

3. Blut und Spülflüssigkeit vom durchspülten Kaninchen von Versuch 61 werden verdampft und der Trockenrückstand von 40 g zerstört. Es werden 27,69 % der injicirten Wolframmenge wieder aufgefunden.

Versuch 111.

Intestinaltractus.

1. Der ganze Darmtractus sammt Inhalt vom Frosch C des Versuches 40 wird zerstört; es lassen sich darin 5,6 % der injicirten Wolframmenge nachweisen.

2. Ausser dem in Versuch 106 untersuchten Darmtractus sammt Inhalt, wo wir 17,36 % der injicirten Wolframmenge gefunden haben, führe ich noch die Analyse des Darmtractus mit Inhalt des mit reinen Metallwolframpillen gefütterten Hahnes vom Versuch 91 an. Im Inhalt, der gesondert untersucht wurde, wurden 1250 mg Wolfram nachgewiesen, was auf das Gewicht des Inhalts berechnet 1,25 %, und von der injicirten Menge 40,75 % ausmacht. In der aber von dem ganzen Intestinaltractus abgekratzten Mucosa liess sich keine Spur von Wolfram nachweisen.

3. Es wird vom Frosch B des Versuchs 40 der Darmtractus ohne Inhalt zerstört. Es wird darin 3,9 % der injicirten Menge des Metalls aufgefunden.

4. Es wird der Darmtractus ohne Inhalt vom durchspülten Kaninchen vom Versuch 61 zerstört und dort 15,4 % der injicirten Metallmenge aufgefunden, was auf das Gewicht des Darmtractus berechnet 0,12 % ausmacht.

5. Es wird das Kaninchen vom Versuch 40 durchspült, der entblutete Darmtractus abgekratzt und die abgekratzte Mucosa zerstört und auf Wolfram untersucht. Trotz der geringen, täglich eingereichten Dosis von 12 mg pro Kilo lässt sich doch in der Mucosa 0,36 mg auffinden, was 0,01 % des Gewichts der trockenen Mucosa ausmacht.

6. Ebenso wird die Magendarmmucosa des Kaninchens vom Versuch 73 untersucht; es findet sich eine Menge von 1 mg Wolframoxyd, was auf die Trockensubstanz der Mucosa berechnet 0,01 % ausmacht.

7. Ebenso wird der Darmtractus der Katze vom Versuch 96 behandelt, und die abgekratzte Mucosa lässt nur 1,75 % der injicirten Menge oder 0,59 % des Eigengewichts der getrockneten Mucosa an Wolfram nachweisen. Dieser geringe Gehalt ist durch die relativ geringe Dauer des Versuchs zu erklären, in welcher das Wolfram noch nicht zur Ausscheidung durch den Darm gelangen konnte.

8. Dasselbe sehen wir auch bei der Analyse der Darmmucosa der Katze vom Versuch 95, wo sich 1,65 % der injicirten Wolframmenge wieder finden liess, d. h. 0,65 % der Trockensubstanz der Mucosa, was wohl auf die gleiche Ursache wie im eben geschilderten Falle zu beziehen ist.

Versuch 112.

Leber.

Die drei nicht entbluteten Lebern der Frösche A, B und C des Versuches 33 werden zusammen zerstört. Es wird darin 6 mg Wolfram nachgewiesen; auf jede der drei Lebern kommen ungefähr 2 mg Gift, was 2 % der injicirten Menge ausmacht.

2. Die entblutete Leber des durchspülten Frosches vom Versuch 37 enthält dagegen nur 0,9 % der injicirten Wolframmenge, welcher Werth mit dem vom Versuch 106 fast vollständig zusammenfällt.

3. Die entblutete Leber einer Ratte (Versuch 50) wird zerstört; die Menge des gefundenen Wolframs beträgt 0,98 % der injicirten Menge oder 0,006 % des Lebergewichts.

4. Die entblutete Leber eines chronisch per os vergifteten Kaninchens (Versuch 73) liess keine Spur von Wolfram nachweisen.

5. Ich fand dagegen in der Leber eines durchspülten Kaninchens (Versuch 61) 1,15 % der injicirten Wolframmenge, was aber auf das Gewicht der überaus schweren Leber berechnet in diesem Falle nur 0,001 % ausmacht.

6. Sehr natürlich war es, dass ich in der entbluteten Leber der durchspülten Katze von Versuch 96 (intravenöse Injection) nur 0,06 % der injicirten Wolframmenge nachweisen konnte, was auf das Gewicht der Leber berechnet 0,0002 % ausmacht (Versuch 95).

7. Bei der anderen Katze, bei welcher die intravenöse Injection gemacht wurde, enthielt die Leber noch weniger Wolfram, und zwar nur 0,045 % der injicirten Menge, was auf das Gewicht der Leber berechnet 0,0001 % ausmacht.

8. Bei dem mit reinem Wolframmetall gefütterten Hahn (Versuch 94) konnte ich natürlich keine Spur Wolfram in der entbluteten Leber entdecken.

Versuch 113.

Nieren.

1. In den 3 Paar Nieren der Frösche A, B und C des Versuchs 33 konnte ich 12 % der allen dreien zusammengenommen injicirten Menge auffinden, was für jede einzelne Niere 2 % ausmacht. Diese grosse Menge ist darauf zu beziehen, dass die Nieren mit Blut gefüllt waren.

2. Fast denselben Procentgehalt, nämlich 1,76 % der injicirten Menge, fand ich in den nicht entbluteten Nieren der Frösche A und B vom Versuch 36.

3. Sobald ein Thier durchspült wurde, wie z. B. der Frosch vom Versuch 37, so fand ich in der Niere nur 0,15 % der Injectionsmenge.

4. In der Niere einer entbluteten durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich sogar nicht mehr als 0,09 % wieder, was auf das Gewicht der Niere berechnet nur 0,003 % ausmacht.

5. In der Niere des chronisch per os vergifteten Kaninchens vom Versuch 73 fand sich keine Spur des Giftes.

6. In der Niere eines acut vergifteten Kaninchens (Versuch 61) konnte ich dagegen die Menge von 0,19 % auffinden, was wohl mit der im Versuch 106 gefundenen Menge von 0,18 % am besten zusammenpasst.

7. In den Nieren des mit Metall gefütterten Hahnes (Versuch 94) konnte, wie leicht verständlich, keine Spur des Giftes nachgewiesen werden.

Versuch 114.

Knochen.

Zu den Versuchen wurden ausschliesslich die langen Röhrenknochen der Extremitäten benutzt; nachdem sie von den Sehnen und der Musculatur gereinigt und vollständig getrocknet worden waren, wurden sie zerstört.

1. In den Knochen des nicht entbluteten Frosches A von Versuch 35 wird 2 % der injicirten Giftmenge aufgefunden.

2. In den Knochen eines entbluteten Frosches dagegen waren es nur 0,95 % der injicirten Wolframmenge, die nachgewiesen werden konnten, was auf das Gewicht der trockenen Knochen berechnet 0,01 % ausmacht.

3. Bei der Ratte vom Versuch 50 wird in den entbluteten Knochen 0,78 % der injicirten Menge gefunden, was etwa 0,02 % des Knochengewichts ausmacht.

4. Bei dem chronisch vergifteten Kaninchen vom Versuch 72 fand ich in den speciell sorgfältig ausgespülten entbluteten Knochen 3,24 % der Trockensubstanz des Knochens aus Gift bestehend; absolut berechnet betrug die gefundene Menge im Ganzen 1071,43 mg.

5. Bei dem per os chronisch vergifteten Kaninchen (Versuch 73) enthielten die entbluteten Knochen 2,25 % der Trockensubstanz an Wolfram.

Es scheint somit das Knochensystem eine der Hauptstätten zu sein, in welchen sich das Wolfram findet und bei chronischen Vergiftungen geradezu aufspeichert.

Versuch 115.

Muskeln.

Bei allen Versuchen wurden nur die Extremitätenmuskeln benutzt, und zwar wurden sie theils entblutet, theils mit ihrem Blute zerstört und auf Wolfram untersucht.

1. Die nicht entbluteten Muskeln des Frosches A vom Versuch 35 erwiesen sich als 1,2 % der injicirten Giftmenge enthaltend.

2. Sobald die Muskeln aber entblutet waren, wie z. B. beim Frosch vom Versuch 37, konnte ich in ihnen nicht mehr als 0,4 % der injicirten Giftmenge auffinden.

3. In den Muskeln einer ebenfalls durchspülten Ratte wurden

0,32 % der injicirten Giftmenge wiedergefunden, was auf die frische Substanz der Muskeln berechnet 0,002 % ausmacht.

4. In den Muskeln der durchspülten Katze von Versuch 74 fand ich 0,28 % der injicirten Menge, was auf die Muskelsubstanz der Katze berechnet 0,0008 % ausmacht.

Versuch 116.

Centralnervensystem.

1. Es wird die Wirbelsäule und der Schädel mit dem Centralnervensystem vom Frosch A vom Versuch 35 zerstört und darin 2,8 % der injicirten Giftmenge gefunden, was nicht nur auf das Centralnervensystem, sondern auch auf die umgebende Knochenkapsel und das darin enthaltene Blut zu beziehen ist.

2. Es wird das Kaninchen vom Versuch 63 von der Carotis aus durchspült und das entblutete Gehirn und Rückenmark allein der Zerstörung preisgegeben. Es war aber nicht möglich, auch nur die kleinste Spur vom Gifte im Gehirn nachzuweisen.

Versuch 117.

Haut.

Die Haut wurde, ohne entblutet zu sein, der Zerstörung unterworfen, da die Entblutung derselben nicht leicht zu erzielen war.

1. Die Haut des Frosches C vom Versuch 38 wird zerstört und auf Wolfram untersucht. Die Menge desselben beträgt 0,0016 % der injicirten Giftmenge, was auf das Gewicht der Froschhaut berechnet 0,00005 % ausmacht.

2. Die Haut des recht grossen Frosches B vom Versuch 39 enthielt viel mehr, nämlich 0,0042 der eingespritzten Menge, was auf das Gewicht der Froschhaut berechnet doch nur 0,0018 derselben ausmacht.

3. In der Haut einer durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich 0,0033 % des Giftes, was auf das Gewicht der Haut berechnet 0,0012 % derselben beträgt.

4. In der Haut einer durchspülten Katze (Versuch 74) sammt Haaren fand ich 0,0055 % der injicirten Menge, was 0,000013 % des Felles ausmacht.

Versuch 118.

Milz.

1. In der Milz einer entbluteten durchspülten Ratte (Versuch 50) fand ich 0,002 % der injicirten Menge (oder 0,0002 % des Milzgewichts) wieder.

2. In der Milz einer entbluteten Katze (Versuch 74) konnte ich sogar 0,014 % der injicirten Giftmenge nachweisen, was auf das Gewicht der Milz berechnet 0,0012 % ausmacht.

Versuch 119.

Lungen und Herz.

Die 2 Mal ausgeführte Analyse der Lungen und die einmalige Analyse des Herzens ergab vollständig negative Resultate; man konnte in diesen Organen keine Spur von Gift entdecken.

VI. Ergebnisse.

Wir können, so meine ich, aus den eben geschilderten zahlreichen und mühseligen Analysen über **Resorption, Ausscheidung und Verbleib** des Wolframs im Organismus folgende Schlüsse ziehen:

1. Am reichlichsten wird das Wolfram selbst bei subcutaner Application durch die Darmdrüsen in den Koth ausgeschieden, wo ich bisweilen bis über 40% der subcutan injicirten Menge wieder fand. Bei brechfähigen Thieren ist auch das Erbrechen ein Mittel zur Ausscheidung des irgendwie einverleibten Giftes, da im Erbrochenen stets viel Wolfram zu finden ist. Viel weniger, aber doch ausnahmslos, findet sich Wolfram im Harn. Die gleichzeitig ausgeführten Analysen des Harns auf Eiweiss ergaben stets eine unbeträchtliche Albuminurie, was mit der leichten parenchymatösen Nephritis der Thiere sich in Einklang bringen lässt. Was die Zuckeranalysen anbetrifft, so fielen sie stets negativ aus, so dass unsere Vermuthung, das Wolfram werde bei seiner chemischen Verwandtschaft mit Uran auch einen Diabetes mellitus herbeiführen, als falsch bezeichnet werden muss.

2. Von der nicht ausgeschiedenen Wolframmenge finden wir den Hauptheil im circulirenden Blut, mag das Wolfram subcutan oder intravenös injicirt worden sein. Die Quantität des im Blute circulirenden Wolframsalzes ist desto grösser, je weniger Zeit das Thier nach der Vergiftung gelebt hatte, d. h. je weniger das vergiftete Blut die Organe und Gewebe durchströmt hatte. Das Mittel der im Blute circulirenden Giftmengen lässt sich auf 20,2% der Injectionsmenge berechnen, was im Mittel 0,19% des Trockengewichts des Blutes ausmacht. Beim Durchströmen der Organe geht das Gift nur langsam aus dem Blute der betreffenden Organe in die Organgewebe selbst über. So fanden wir durchweg, dass die nicht entbluteten Organe unverhältnissmässig viel mehr Wolfram enthielten als die entbluteten; so ergaben die nicht entbluteten Intestina im Mittel 11,48%, die Leber 2%, die Nieren 1,88%, die Knochen 2% und die Muskeln 1,2% der Injectionsmenge, was um Vieles die Procentmengen übertrifft, welche man bei Verarbeitung der entbluteten Organe findet.

3. Als Hauptstätte der wenn auch nur zeitweisen Ablagerung des Giftes dient die Schleimhaut des Darmes, in der wir im Mittel 9,6% der Injectionsmenge wiedergefunden haben,

was bis 0,1 % des frischen Darmgewichts im Mittel ausmacht. Es scheidet sich also das Gift aus dem Blute nach der intravenösen oder subcutanen Injection durch die Darmzotten und Darmgefässe auf die Darmschleimhautoberfläche aus und geht grösstentheils mit dem Koth, wie wir gesehen haben, fort. Ein Theil aber bleibt in der von Blut befreiten Darmschleimhaut auch beim sorgfältigsten Ausspülen zurück, da er eben einen integrirenden Bestandtheil der Zellen bildet. Dieser betrug in unseren Analysen 0,6 % der Trockensubstanz der Mucosa. Diese Ausscheidung aus dem Blute durch die Darmschleimhaut erfolgt ziemlich schnell, da wir bei den Versuchen mit intravenöser Injection schon nach einer Stunde beträchtliche Mengen Wolfram in der abgekratzten entbluteten Mucosa fanden, nämlich bis zu 0,1 % des Gewichtes der Mucosa. Diese Ausscheidung erfolgt bei chronischer subcutaner Vergiftung allmählig, aber ununterbrochen, und ihr ist es zuzuschreiben, dass unsere chronischen Vergiftungsversuche häufig relativ symptomlos verliefen. — Die Magenschleimhaut verhält sich der des Darmes in jeder Beziehung ähnlich.

4. Als zweite Hauptstätte für die Ablagerung des Giftes dienen die Knochen, wo der Blutstrom naturgemäss ein langsamer ist und die giftigen Substanzen sich daher bequem ablagern können. Im Mittel beträgt die in den Knochen aufgefundene Giftmenge bis 0,86 % der Injectionsmenge, was auf die Trockensubstanz der Knochen berechnet im Mittel 0,19 % ausmacht. Ja, es können im Knochen bei chronischer Vergiftung enorme Mengen von Wolfram aufgespeichert werden, da das dort einmal abgelagerte Gift nicht so stark wieder weggeschwemmt werden kann. Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, dass wir bei unseren chronisch vergifteten Thieren im Mittel bis 2,5 % der Trockensubstanz der Knochen aus Wolfram bestehend fanden.

5. Weiter dient auch die Leber als Depôt, wo das Blut beim langsameren Durchströmen ziemlich grosse Mengen Gift deponirt. So beträgt im Mittel die in der Leber aufgefundene Wolframmenge 0,8 % der Injectionsmenge, was im Mittel 0,0036 % des frischen Lebergewichts ausmacht.

6. Nach der Leber kommt die Musculatur, wo das Gift schon viel weniger deponirt wird; es betrug nämlich im Mittel die deponirte Menge 0,3 % der Injectionsmenge, was auf das Gewicht der Muskeln berechnet im Mittel ungefähr 0,001 % derselben ausmacht.

7. Entsprechend der relativen geringeren Ausscheidung des Wolframs im Harn finden wir auch in den Nieren nicht besonders viel Wolfram. Es betrug im Mittel die dort aufgefundene Menge 0,1 % des injicirten Wolframs, was auf das Gewicht der Nieren berechnet 0,003 % ausmacht.

8. Ein Organ, wo sich das Blut ebenfalls staut und der Blutstrom relativ verlangsamt wird, ist die Milz, und daher ist auch sie ein Depôt für Wolframablagerung, und zwar finden wir dort im Mittel 0,008 % der Injectionsmenge, was auf das Gewicht der Milz berechnet 0,0007 ausmacht.

9. Als eine seltene, aber doch nicht das erste Mal als solche aufgefundene Stätte für Giftausscheidung, dient die Haut auch für

Wolfram, wohl aber in sehr geringem Masse. Die Menge der in der Haut aufgefundenen Injectionsmenge betrug im Mittel 0,0036 %, was auf das Gewicht der Haut berechnet im Mittel 0,00036 % ausmacht.

10. Durch die Magendarmschleimhaut wird das Gift fast gar nicht oder nur sehr schwer resorbirt, denn bei dem per os gefütterten Kaninchen konnten wir weder in der Leber, noch in den Nieren eine Spur von Gift entdecken. Wahrscheinlich gehört Wolfram zu den Giften, die durch die unverletzte Schleimhaut des Intestinaltractus gar nicht, vielleicht aber durch die verletzte oder entzündete wenigstens etwas resorbirt werden.

11. Was die Resorption und die Schädlichkeit des freien Wolframs als Metall anbetrifft, so hat unser Versuch mit dem Hahn zur Genüge gezeigt, dass es weder schädlich noch in den geringsten Mengen resorbirbar ist, da weder in der Leber, noch in den Nieren, noch in der Mucosa selbst eine Spur Wolfram aufzufinden war; die ganze Menge des verfütterten Metalls blieb im Darminhalt und wäre wahrscheinlich im ausgeschiedenen Koth quantitativ wieder zu finden gewesen, und zwar ohne vorher resorbirt gewesen zu sein.

Wenn wir jetzt das **Wolfram mit anderen Metallen vergleichen**, so müssen wir vor Allem aussagen, dass das Wolfram in der Praxis des Lebens zu den relativ wenig giftigen Metallen gehört, namentlich weil seine Resorbirbarkeit durch unverletzte Schleimhäute fast unmöglich ist. Aber auch wenn wir es selbst subcutan einspritzen, gehört es zu den nur wenig giftigen. So sehen wir, dass seine letalen Dosen bei subcutaner Injection viel grösser als die des chemisch so verwandten Urans sind; während bei Uran die letale Dosis für Kaninchen 1 mg, für Hunde 2 mg, für Katzen 0,5 mg, für Ratten 5 mg und für Vögel 49 mg beträgt, sind die letalen Dosen des Wolframs für dieselben Thierarten 55 mg, 99 mg, 1489 mg, 426 mg und 310 mg, also 50 bis über 100 Mal grösser.

In dieselbe chemische Gruppe wie Wolfram und Uran gehört ferner das Chrom. Nach den Untersuchungen von Pander[1]) beträgt bei subcutaner Einspritzung pro Kilo Warmblüter die letale Dose von Chromoxydsalzen 500—3000 mg, von Chromatsalzen aber 5—30 mg, d. h. gerade 100 Mal weniger. Die wolframsauren Salze stehen also gerade zwischen den chromsauren und Chromoxydsalzen. Während aber nach Pander das Chrom den Körper hauptsächlich durch die Nieren verlässt, wird das Wolfram hauptsächlich durch den Darm ausgeschieden und nähert sich in dieser Beziehung dem von Kobert[2]) und von Joseph Cahn[3]) untersuchten Mangan: Mangan und Wolfram werden von der intacten Magendarmschleimhaut gar nicht aufgenommen, wohl aber bei subcutaner Einführung durch dieselbe schnell

[1]) Diese Arbeiten Bd. 2, p. 26.

[2]) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 16, 1883, p. 361.

[3]) Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Ibidem Bd. 18, 1884, p. 129.

zum grössten Theile wieder ausgeschieden. Ein nur geringer Theil beider Metalle verlässt den Körper durch die Niere und kann diese dabei krank machen. Bei der Ausscheidung durch die Darmschleimhaut kann beim Mangan jede Spur entzündlicher Reizung des Darmtractus ausbleiben, während beim Wolfram diese entzündliche Reizung nie vermisst wird und oft genug die schwerste Dysenterie vortäuscht. Diese starke Irritation der Intestinalmucosa kommt auch dem Chrom zu, trotzdem die Hauptmenge dieses Metalls durch die Niere den Körper verlässt.

Die Eigenthümlichkeit, Diabetes zu machen, besitzt weder Chrom, noch Mangan, noch Wolfram, sondern nur Uran. Ob das Molybdän sie besitzt, werden weitere Untersuchungen unseres Laboratoriums darthun.

Ob die Eigenschaft, in den Knochen abgelagert zu werden, von den genannten Metallen ausser dem Wolfram noch anderen zukommt, ist leider noch ununtersucht. Ueberhaupt ist die Prüfung der „organodepositorischen" Eigenschaften der Metallgifte einstweilen nur für wenige Metalle erst ausgeführt worden, d. h. wir besitzen genauere Angaben nur über den Verbleib von Arsen, Quecksilber und Blei im Organismus. Ich will von den hierher gehörigen Arbeiten namentlich eine erwähnen: Prévost[1]) ist es gelungen, Bleispuren nicht nur in allen von mir als Wolfram nachgewiesenen Depositionsstellen aufzufinden, sondern auch in dem Nervengewebe, den Geschlechtstheilen, ja in den Embryonen der vergifteten Thiere und sogar einmal in einem Tumor (Ovarialkystom) nachzuweisen. Ernst Ludwig hat mit Sicherheit Arsenspuren in der Haut und in den Knochen entdeckt, und Oscar Schmidt[2]) hat das Quecksilber in allen Secreten und fast allen Körpergeweben gefunden. Die Thatsache, dass die nach Hermann Köhler als organodepositorisch bezeichneten Metallgifte noch nicht genau auf den Verbleib des Giftes im Organismus untersucht worden sind, ist zum Theil dem Umstande zuzuschreiben, dass nicht alle Metalle sich leicht im Organismus nachweisen lassen, da sie mit organischen Stoffen Verbindungen eingehen, in denen die Metalle nicht durch ihre gewöhnlichen Reactionen nachgewiesen werden können. So unterscheidet Prévost zwischen einem Theile Blei, welcher nach den gewöhnlichen Methoden, d. h. mit Schwefelwasserstoff, Schwefelsäure etc. nachgewiesen werden kann, und einem anderen, der nicht auf die gewöhnliche Art nachgewiesen wird, da hier das Blei complicirte organische Verbindungen eingegangen ist. Er giebt die Möglichkeit zu, dass Spuren des Giftes solche Verbindungen eingegangen sind, die durch die gegenwärtigen chemischen Mittel überhaupt gar nicht nachgewiesen werden können, wofern man von der Veraschung absieht. Es ist bekannt, dass diese Angabe auch vom Eisen gilt. Wenn wir nun das Wolfram als organodepositorisches Gift mit den anderen genannten Metallen vergleichen wollen, so fühle mich ich fast

---

[1]) Prévost et Paul Binet, Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine. Revue médicale de la Suisse romande. Genève 1889.

[2]) Beitrag zur Frage der Elimination des Quecksilbers aus dem Körper mit besonderer Berücksichtigung des Speichels. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

veranlasst, mit aller Reserve den Satz auszusprechen: Je festere Verbindungen mit den organischen Stoffen des Organismus ein Element unserer Metallgruppe liefert, desto giftiger muss es sein, und desto schwerer ist es, seine Anwesenheit im Gewebe zu constatiren, da es nicht mehr durch gewöhnliche chemische Mittel nachgewiesen werden kann. Wolfram geht mit organischen Stoffen keine festen Verbindungen ein, und daher lässt es sich überall so relativ leicht auffinden; Uran dagegen ist eines der besten Fällungsmittel für Eiweissstoffe und ist daher enorm giftig und schwer nachzuweisen.

Die **Symptomatologie** der Vergiftung durch Wolfram ist der Schwermetalle im Allgemeinen sehr ähnlich. Das Vergiftungsbild beginnt mit Apathie und Mattigkeit, die bald einer mehr weniger starken Nausea Platz machen, welche bei brechunfähigen Thieren bis zu Krämpfen sich steigert, bei brechfähigen aber mit dem Beginn der heftigen Brechanfälle aufhört. Das Erbrechen ist bei letzteren unaufhörlich und führt zu Gefässzerreissungen der Magenmucosa und reichlichen Blutentleerungen im Erbrochenen. Dies Erbrechen scheint durch periphere Reizung der Magenschleimhaut durch das sich auf die Oberfläche der Schleimhaut ausscheidende Wolfram hervorgerufen zu werden. Dieselbe Ursache führt im Darm zu abnorm starker Peristaltik und zu unaufhörlichen Durchfällen, die anfangs nur schleimig, später aber in Folge von Gefässzerreissungen bluntuntermischt sind. So viel über die Symptome von Seiten des Intestinaltractus; eine andere Gruppe von Symptomen betrifft das Nervensystem und äussert sich in Krämpfen, Opisthotonus, die bei brechunfähigen Thieren dem Tode vorangehen, anderseits bei brechfähigen in Paresen, Lähmungen und einem „langsamen Versiegen aller Lebensfunctionen“ nach der richtigen Bemerkung Marti's.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen erstrecken sich ausschliesslich auf den Magendarmtractus, wo sie sich meistens in Form einer diphtheritischen Dysenterie äussern, und auf die Nieren, wo sich ausser ausgedehnten zahlreichen Hämorrhagien in Folge von Gefässzerreissungen eine leichte parenchymatöse Nephritis zu finden pflegt.

Es wäre wohl sehr schön, wenn wir die Elemente, wie sie Lothar Meyer und Mendelejew nach ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften gruppirt haben, ebenso auch nach ihren physiologischen gruppiren könnten, so dass wir eventuell selbst das Symptombild noch unentdeckter Gifte vorher ausmalen könnten. Dazu sind wir aber zur Zeit noch absolut nicht im Stande; ich muss mich vielmehr begnügen, das Wolfram zwischen Chrom und Mangan zu stellen.

Ob das Wolfram jemals zu ernstlichen industriellen Vergiftungen führen wird, scheint mir zweifelhaft; jedenfalls aber wird Vorsicht beim Hantiren mit wolframsauren Salzen nichts schaden.

Irgend welchen Anlass, die Wolframsalze zu therapeutischer Verwendung vorzuschlagen, hat die vorliegende Untersuchung nicht gegeben.

III.

Ueber die Wirkungen der Urechites suberecta.

Von

Michael Minkiewicz aus Kiew.

I. Historisches und Botanisches.

Bei der grossen Bedeutung, welche die Classe der Apocynaceen für die Toxikologie hat, dürfte es nicht ohne Interesse sein, auch der nachstehenden Untersuchung, welche sich mit einem noch wenig bekannten Vertreter dieser Classe beschäftigt, einige Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Der zur Untergruppe der Echiteae gehörige westindische Klammerstrauch erhielt von Grisebach den Namen Echites Neriandra, während Müller-Argau ihn mit dem jetzt üblichen Namen Urechites suberecta benannte. Den Ausdruck echites benutzte schon Plinius (hist. nat. 24, 89) für eine sich schlangenartig (ἔχις = Natter) windende Pflanze. Unsere sich ebenfalls als Schlingpflanze um andere Gewächse windende Species ist in Südamerika, Westindien und besonders auf Jamaica einheimisch. Man trifft sie am häufigsten in den trockenen Landstrichen dieser Gegenden an. Sie trägt dunkelgrüne ovale, etwas zugespitzte Blätter, die ganzrandig und genervt, gestielt und gegenständig am Stengel sitzen, und hat grosse gelbe Blumen, die sogen. Savanablumen. Sowohl die Blumen als auch die grünen Theile der Pflanze haben einen intensiv bitteren Geschmack und rufen auf der Schleimhaut des Mundes ein Gefühl des Geschwollenseins hervor. Der Staub der getrockneten Blätter bewirkt heftiges Niesen.

Die hochgradige Giftigkeit der Pflanze ist den Einheimischen, die sie Nachtschatten nennen, seit langer Zeit bekannt, und die Pflanze soll von ihnen oft in verbrecherischer Absicht gebraucht worden sein. Dazu stimmt die Angabe von Holmes[1]), dass kein Eingeborner Javas mit einem seiner Landsleute gehe, wenn er wisse, dass dieser Blätter von Urechites bei sich trage. Rosenthal[2]) giebt an, dass

---

[1]) Pharmac. Ztg. 1890, Nr. 44, p. 337.
[2]) Rosenthal, Synopis plantarum diaphoricarum. Erlangen 1862, p. 372.

einige Indianerstämme den Milchsaft der Pflanze zur Darstellung des Wooraragiftes mit verwenden sollen.

Ueber die Art und Weise, wie die in der Urechites enthaltenen giftigen Substanzen auf den Organismus einwirken, war bis vor wenigen Jahren so gut wie nichts bekannt. In den botanischen Werken, in welchen die Pflanze beschrieben wird, findet man gewöhnlich nur die kurze Angabe, dass die Pflanze überhaupt giftig ist, so bei Olav Schwartz [1]) am Schlusse der Beschreibung „Equis pecoribusve venenata fertur", bei Persoon [2]) „Succus lacteus venenatus", ebenso bei Grisebach [3]) und Anderen.

Erst im October 1880 prüfte Prof. Isaac Ott [4]) in Philadelphia Urechites suberecta auf ihre physiologische Wirkung, und legte seine Resultate in der Therapeutic Gazette in dem Artikel „The physiological action of Urechites suberecta" nieder, nachdem vorher J. J. Bowrey [5]) die Pflanze chemisch untersucht hatte. Im Jahre 1885 veröffentlichte Vowinckel [6]) eine weitere Abhandlung „Ueber die Einwirkung der Urechites suberecta auf den thierischen Organismus". Dies ist meines Wissens die ganze Literatur, welche über die Wirkungsweise der Pflanze existirt.

Da die Resultate der obengenannten Forscher in vielen Punkten divergiren und manches unerklärt lassen, so folge ich der Aufforderung Prof. Kobert's, die Pflanze einer neuen pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen und setzte mir als Ziel meiner Arbeit, die Versuche meiner Vorgänger mit reinen Substanzen zu controliren, für die dunklen Punkte wo möglich eine Erklärung zu suchen und endlich die therapeutische Anwendbarkeit der Pflanze zu prüfen.

Das Material zu meinen Untersuchungen war Herrn Prof. Kobert von der bekannten Firma Parke Davis und Comp. in Detroit gütigst zur Verfügung gestellt worden, wofür ihr hierdurch mein verbindlichster Dank ausgesprochen wird. Auf Wunsch dieser Firma ist ein kurzer Bericht über die nachstehende Untersuchung in der Therapeutic Gazette [7]) veröffentlicht worden.

II. Chemisches.

Im Jahresbericht [8]) für die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, den ich in Ermanglung der Originalarbeit

---

[1]) Olav Schwartz, Observ. botanic. Erlangen 1791.
[2]) C. H. Persoon, Synopis plantarum. Paris 1805.
[3]) Grisebach, Catal. plantarum. Lipsiae 1866.
[4]) Ott, Therapeutic Gazette 1880, October.
[5]) Bowrey, Journal of the chem. Society Vol. 33, 1878, p. 252.
[6]) W. Vowinckel, Diss. inaug. Berlin 1885, August.
[7]) Urechites suberecta, an experimental research by Dr. Minkiewicz, communicated by Professor R. Kobert. Ther. Gaz. Vol. 12, 1888, p. 514.
[8]) Jahresbericht für die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie und Toxikologie, herausg. von Prof. Dragendorff. 13. Jahrg., 1878, p. 208.

Bowrey's benutzte, fand ich folgendes Referat, welches in ähnlicher Form sich auch in Just's botanischem Jahresbericht findet.

Bowrey isolirte aus den Urechitesblättern drei verschiedene, wirksame Substanzen, denen er die Namen Urechitin, Urechitoxin und amorphes Urechitoxin beilegte.

Das Urechitin erhielt er durch Ausziehen der lufttrockenen Blätter mit Alkohol als lange vierseitige Prismen, die in Wasser und verdünntem Weingeist schwer, in concentrirtem Alkohol dagegen, in Chloroform und Eisessig leicht, auch in Benzol, Aether und Amylalkohol löslich sind. Durch starke Säuren wird es in Urechitoxetin und Zucker gespalten. Das Urechitoxetin hat die Formel $C_{44}H_{58}O_6$ und ist ungiftig. Es krystallisirt gut.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Urechitin mit gelber Farbe, die langsam (bei Zusatz von Oxydationsmitteln aber rasch) in Roth und Purpur übergeht. Es ist noch bei einer Verdünnung von 1 : 40000 bitter und hat die Formel $C_{28}H_{42}O_8$. Wird Urechitin über 38° erwärmt, so geht es in Urechitoxetin über. Die Ausbeute an Urechitin aus den frischen Blättern betrug 0,48 %.

Urechitoxin wird aus den bei 100° getrockneten Blättern isolirt. Es ist leichter in Wasser, Alkohol, Amylalkohol und Chloroform löslich als Urechitin, schwerer dagegen in Aether und Benzol. Auch diese Substanz ist glycosidisch, aber leichter zersetzlich und schwerer krystallisirbar als die vorige. Ihre Formel ist $C_{13}H_{20}O_5$.

Die dritte Substanz, das amorphe Urechitoxin, wird aus der Mutterlauge des vorigen, aber nicht rein dargestellt. In den meisten Eigenschaften entspricht es dem Urechitoxin.

Das ist alles, was ich über die chemischen Eigenschaften der Urechitessubstanzen zu finden vermochte; in den meisten Handbüchern wird der Substanzen gar nicht oder nur flüchtig Erwähnung gethan.

Als ich meine Arbeit übernahm, versuchte ich, so wie meine Vorgänger, bei meinen Thierexperimenten Decoct und Tinctur anzuwenden; bald jedoch musste ich diese Methode verlassen, da erstens die Möglichkeit einer genauen Dosirung fehlte, und zweitens es noch keineswegs nachgewiesen war, dass alle Urechitessubstanzen identische Wirkungen haben. Aus diesen Gründen schien mir der Versuch, die wirksamen Substanzen der Pflanze zu isoliren und sie möglichst rein darzustellen, angezeigt.

Da mir die Bowrey'sche Darstellungsmethode der Urechiteskörper nicht genau bekannt war und einige Vorversuche von Prof. Kobert gezeigt hatten, dass die wirksamen Stoffe unserer Droge sehr zersetzlich seien, so versuchte ich unter der bewährten Leitung von Prof. Dragendorff mir eine Methode selbst zu bilden. Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Prof. Dragendorff für die gütige Leitung meiner chemischen Untersuchungen bestens zu danken.

Ich stellte zunächst mit 3 Portionen der Pflanze Vorproben an.

Erste Portion: 100 g der feingepulverten Droge wurden in einem Glaskolben, mit 500 ccm 1%iger Schwefelsäure übergossen, circa 6 Stunden bei 30° R. digerirt. Das Filtrat, eine dunkelbraune, stark bitter schmeckende Flüssigkeit, wurde mit Soda bis zur alka-

lischen Reaction versetzt und nach der Reihe mit folgenden Lösungsmitteln im Verhältniss 5 : 1 ausgeschüttelt.

I. Petroläther.	Nach Verdunsten desselben bleibt kein Rückstand.
II. Benzin.	Nach Verdunsten desselben bleibt ein Rückstand, dessen Giftigkeit durch einen Froschversuch festgestellt wurde.
III. Chloroform.	Sehr unbedeutender Rückstand.
IV. Aether.	Fast kein Rückstand
V. Amylalkohol.	Der grösste Rückstand, auch giftig.

Sowohl der Benzin- als auch der Amylalkoholrückstand giebt mit Vanadinschwefelsäure (Bihydrat) kirschrothe Säumung, die allmählig braun wird. Mit Froehde'schem Reagens geben beide Rückstände eine prachtvolle kirschrothe Färbung, die allmählig an der Luft dunkelgrün wird.

Um mich zu überzeugen, ob man die Droge durch Wasser erschöpfen könne, wurden dieselben 100 g noch einmal mit 250 ccm 1⁰/₀iger Schwefelsäure 12 Stunden digerirt und nachher noch 10 Mal mit destillirtem Wasser übergossen und jedesmal 12 Stunden bei circa 30° R. stehen gelassen. Es zeigte sich, dass, obgleich die vereinigten Colaturen keinen bitteren Geschmack mehr hatten, man dennoch durch nachheriges Auskochen der Droge mit Alkohol und Verdunsten desselben einen abermaligen Rückstand erhielt, der sowohl die oben genannte Reaction hatte, als auch giftige Eigenschaften aufwies.

Eine zweite Portion von 100 g feingepulverter Droge wurde mit 500 ccm 1⁰/₀iger Natronlauge übergossen und bei 30° R. 6 Stunden digerirt. Die colirte Flüssigkeit, von dunkelbrauner Farbe mit bitterem Geschmack, wurde mit Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt und erst einige Mal mit Benzin, dann mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Der Benzinrückstand zeigte die oben erwähnte Farbenreaction und hatte giftige Eigenschaften, während der Amylalkoholrückstand weder das eine noch das andere zeigte.

Da nach Bowrey's Angabe die Urechiteskörper glycosidischer Natur sein sollten, so versuchte ich, sowohl den Benzin- als auch den Amylalkoholrückstand durch Kochen mit Säuren zu spalten und Zucker nachzuweisen. Während es beim Benzinkörper mir niemals gelang, eine Spaltung zu bewerkstelligen, einerlei, ob die Droge mit saurem oder alkalischem Wasser ausgezogen wurde, so fand ich im Gegensatze dazu ein sehr verschiedenes Verhalten des Amylalkoholrückstandes, je nachdem saures oder alkalisches Wasser zur Digestion benutzt wurde. Wurde nämlich die Ausziehung der Droge mit alkalischem Wasser bewerkstelligt, so war keine Spaltung möglich; wurde dagegen saures Wasser verwendet, so war die Spaltung und der Zuckernachweis sehr leicht.

Dies Verhalten führte mich zu der Annahme, dass ich erstens zwei verschiedene Körper extrahirt hatte, nämlich einen glycosidischen und einen nicht glycosidischen, die sich durch die beiden Lösungsmittel Benzin und Amylalkohol trennen lassen, und dass zweitens die glycosidische Substanz durch Natronlauge zersetzt wird.

Eine dritte Portion von 100 g der Droge wurde mit circa

500 ccm destillirten Wassers übergossen und etwa 1 Stunde vorsichtig gekocht. Die abgekochte dunkelbraune und stark bittere Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure versetzt und einige Male mit Benzin, dann mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Die beiden Rückstände zeigten, abgesehen davon, dass sie in grösserer Menge erhalten wurden, dasselbe Verhalten wie bei dem Auszuge mit saurem Wasser. Da bei der Ausschüttelung mit Benzin und Amylalkohol in diese Lösungsmittel aus dem Decocte ausser den giftigen Substanzen auch andere verunreinigende Stoffe, wie Chlorophyll und dergl., übergehen, so versuchte ich die Verunreinigungen durch Fällen mit Bleiessig zu beseitigen. Dabei zeigte es sich, dass bei Anwendung des neutralen essigsauren Bleies nur Spuren der wirksamen Substanzen in den Niederschlag mitgerissen werden, durch das basische essigsaure Blei dagegen recht viel.

Auf Grund dieser Vorprüfungen kam ich zu folgender Darstellungsweise: Die feingepulverte Droge wird mit destillirtem Wasser im Verhältniss 1 : 10 versetzt und ein paar Mal zu ½ Stunde bei gelindem Feuer abgekocht. Das abgepresste Decoct wird abgekühlt und mit überschüssigem neutralen essigsauren Blei gefällt. Das Filtrat, das schon eine viel hellere Farbe hat, wird mit Schwefelsäure übersättigt und dann ohne zu filtriren erst 6—7 Mal mit Benzin ausgeschüttelt, dann ein paar Mal mit Amylalkohol. Die beiden Lösungsmittel, die, nachdem sie von der wässerigen Flüssigkeit geschieden, etwas gelb gefärbt sind, werden abdestillirt und der Rest in parallelwandigen Glasgefässen zum Verdampfen aufgestellt.

Die abgekochte Droge wird getrocknet und mit starkem Alkohol übergossen; nach einigen Tagen wird die dunkelgrün gefärbte Tinctur durch gesättigte neutrale alkoholische Bleiacetatlösung gereinigt und aus dem klaren, hellen Filtrate das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Die vom Schwefelblei abfiltrirte, schwach gelb gefärbte Flüssigkeit wird verdunstet und liefert einen Rückstand, welcher gleiche Eigenschaften wie der durch Benzin isolirte Körper zeigte; in beiden Fällen war derselbe harzig, von gelber Farbe, hatte einen eigenthümlichen, vanilleartigen Geruch und intensiv bitteren Geschmack. Beim Erhitzen schmilzt er leicht, beim Erkalten wird er spröde und lässt sich leicht zu einem hellgrauen Pulver zerreiben. Er ist stickstofffrei, was man leicht durch die Lassaigne'sche Probe nachweisen kann, und spaltet sich nicht, wenn man ihn mit Säuren kocht. In Alkohol gelöst, reagirt er deutlich sauer. Er macht den Eindruck einer Harzsäure; ich schlage für ihn den Namen Urechitsäure vor. Er ist mit keiner der von Bowrey analysirten Substanzen identisch.

Der Amylalkoholrückstand ist von dunkelbrauner Farbe, hat einen eigenthümlich unangenehmen Geruch [1]) und bitteren Geschmack; erhitzt schmilzt er leicht; nach dem Erstarren lässt er sich nicht so leicht zu einem braunen Pulver pulverisiren wie der vorige, auch ballt er sich nach ein paar Tagen wieder zu einem Klumpen

[1]) Obgleich zur Ausschüttelung immer nur frisch destillirter Amylalkohol benutzt wurde, so kann der Geruch möglicherweise vom Ausschüttelungsmittel herrühren.

zusammen. In Soda löst sich dieser Körper mit brauner Farbe; setzt man zu einer solchen Lösung verdünnte Schwefelsäure hinzu, so entfärbt sie sich und wird etwas trübe. Kocht man diese Lösung eine Viertelstunde, so tritt unter Entwicklung eines eigenartigen ranzigen Geruchs eine Spaltung ein in Zucker und in einen anderen harzigen Körper, der sich leicht in Benzin löst und auch noch giftige Eigenschaften besitzt, aber in einem viel geringeren Masse. Setzt man bei der Zuckerprobe überschüssige Natronlauge hinzu, so färbt sich die Lösung wiederum stark braun. Lässt man den in Soda gelösten Körper längere Zeit stehen, so tritt gleichfalls eine Spaltung ein, aber der Zuckernachweis ist in diesem Falle unmöglich. Diese glycosidische Substanz wird, wenn sie in reinem oder schwach alkalischem Wasser gelöst wird, durch gesättigte Chlornatriumlösung gefällt und scheint zu der von Tanret[1]) aufgestellten Gruppe der Glycoside zu gehören, deren Repräsentanten das Digitaleïn, Convallamarin, Cedrin und nach Vulpius[2]) und Jukna[3]) auch das Condurangin sind. Ich will diese Substanz im Nachstehenden immer als Urechitglycosid bezeichnen, obgleich es höchst wahrscheinlich ist, dass sie mit dem Urechitoxin identisch ist. Eine Sicherheit darüber können erst Verbrennungsanalysen liefern, zu denen mir Substanz und Uebung fehlte.

Die Lösungsverhältnisse der beiden Substanzen sind folgende:

Lösungsmittel	Benzinrückstand: Urechitsäure	Amylalkoholrückstand: Urechitglycosid
Kaltes Wasser	unlöslich	fast unlöslich
Heisses Wasser	schwer löslich	ziemlich schwer löslich
Alkohol	leicht löslich	leicht löslich
Petroläther	schwer löslich	schwer löslich
Benzin	leicht löslich	sehr schwer löslich
Aether	löslich	sehr schwer löslich
Chloroform	leicht löslich	sehr schwer löslich
Amylalkohol	löslich	leicht löslich
Eisessig	theilweise löslich	löslich
Schwefelkohlenstoff . . .	theilweise löslich	löslich
Natronlauge	theilweise löslich	sehr leicht löslich

Nach der oben erwähnten Darstellungsmethode erhält man circa 0,5% Glycosid und circa 2% Urechitsäure. Alle meine Versuche, die beiden Körper krystallinisch darzustellen, scheiterten. Ich bin weit entfernt, dieselben für absolut rein zu halten, musste mich aber mit der Darstellung derselben begnügen, da mir zu wenig Droge zur Verfügung stand und bei weiteren Reinigungs- und Umfällungsver-

[1]) Tanret, Ueber das Vincetoxin. Journ. de Pharm. et Chimie Sér. V, Vol. 11, p. 210. Paris 1885.

[2]) Vulpius, Archiv für Pharmacie. Zeitschrift des deutschen Apothekervereins III. Reihe, Bd. 23, p. 299. Halle 1885.

[3]) Diese Arbeiten Bd. 4, p. 95.

suchen die Giftigkeit nicht zu-, sondern abnahm. Ich glaube, mein Ziel, die Darstellung solcher Präparate, die eine genaue Dosirung ermöglichen, immerhin erreicht zu haben.

III. Pharmakologisches.

A. Die Versuche früherer Experimentatoren.

Neben Bowrey, der ausser der chemischen Untersuchung der Urechites auch einige toxikologische Experimente anstellte, sind es, wie oben bemerkt, nur Ott und Vowinckel, die sich eingehender mit der Einwirkung der Pflanze auf den thierischen Organismus beschäftigten. Sie experimentirten meist an Fröschen und Kaninchen, und zwar mit dem Decoct und der Tinctur.

Die Resultate, zu denen beide Autoren kamen, sind in vielen Punkten verschieden. Ich glaube am objectivsten vorzugehen, wenn ich hier einfach die Ergebnisse beider Arbeiten neben einander stelle. Bei den einzelnen Capiteln meiner Arbeit werde ich noch oft genug genöthigt sein, auf die Untersuchungen meiner Vorgänger genauer einzugehen.

	Ott	Vowinckel
Giftigkeit	Aeusserst starkes Gift	Aeusserst starkes Gift
Todesursache	Es tödtet vorwiegend durch Herzstillstand	In grossen Dosen directe Affection des Herzmuskels u. Herztetanus, ferner kann bei grossen der Tod durch Kohlensäurevergiftung zu Stande kommen
Herzmuskel und Herznerven	Es setzt die Pulsfrequenz herab durch Einwirkung auf das Herz, und zwar vorwiegend auf seine Musculatur. Der Vagus bleibt unbeeinflusst. Delirium cordis findet nicht statt	In kleinen Dosen Herabsetzung der Pulsfrequenz durch centrale und periphere Vagusreizung und im geringen Grade Schwächung des excitomotorischen Ganglienapparates des Herzens
Circulationsapparat	Es hebt zunächst den Blutdruck und setzt ihn dann herab. Die Steigerung ist abhängig von einer directen Einwirkung des Giftes auf das periphere vasomotorische System, oder von einem Krampfe des Darmtractus	Hebung des Blutdruckes durch Einwirkung auf den Herzmuskel. Dann Sinken desselben durch Herabsetzung der Herzfrequenz und Herzenergie. Eine primäre Einwirkung auf das vasomotorische System ist nicht nachzuweisen

	Ott	Vowinckel
Motorische Sphäre	Es lähmt nicht die motorischen Nerven, wirkt aber auch nicht reizend auf sie. Die Muskeln bleiben ebenfalls intact	Es übt einen peripheren Reiz auf die motorischen Nerven aus und bringt dadurch fibrilläre Zuckungen der Muskeln hervor
Sensible Sphäre	Es lähmt nicht die sensiblen Nerven, wohl aber die sensiblen Spinalganglien	Es lähmt den sensiblen Nervenapparat weder central noch peripher
Speicheldrüsen	Es ruft Salivation hervor	Es ruft Salivation hervor
Hautdrüsen	Es vermehrt die Hautsecretion der Frösche	Ein Einfluss auf die Hautsecretion wurde nicht notirt
Magen	Von Erbrechen ist nichts gesagt	Es erzeugt Erbrechen
Darm	Auffällige Beeinflussung der Peristaltik wurde nicht beobachtet	Es vermehrt die Darmperistaltik
Niere	Eine Beeinflussung des Harnapparates ist nicht notirt	In grossen Dosen vermindert es die Harnsecretion
Antidote	Bei Urechitesvergiftung ist Digitalis zu versuchen. Von anderen Stoffen ist nichts zu hoffen	Das Antidot der Urechites ist Atropin. Urechites ist als Antidot bei Curarevergiftung anzuwenden.

B. Eigene Versuche.

Zu meinen Thierversuchen gebrauchte ich ausser Fröschen hauptsächlich Hunde und Katzen, weil diese am leichtesten zu beschaffen waren. Als Präparate gebrauchte ich die in möglichst kleinen Mengen Alkohol gelöste Urechitsäure, welche kurz vor der Application mit Wasser versetzt wurde und sich dabei in Form einer sehr feinen Emulsion ausschied, und das in Soda gelöste Urechitglycosid. Dies letztere wandte ich gewöhnlich bei intravenöser Application und bei Fröschen auch bei subcutaner Injection an, um den störenden Einfluss des Alkohols zu eliminiren. Leider zersetzt sich das Glycosid in Sodalösung nach einigen Tagen und verliert immer mehr und mehr an Wirksamkeit, so dass die Lösung zu jedem Versuche frisch dargestellt werden muss.

1. Allgemeinerscheinungen und Bestimmung der tödtlichen Dosen.

Die Experimente, die ich zur Feststellung der letalen Dosis und zum Studium der allgemeinen Vergiftungssymptome anstellte, führten mich im Grossen und Ganzen zu übereinstimmenden Resultaten mit meinen Vorgängern.

a) Bei **Fröschen** von 30—40 g Körpergewicht wirken beide Giftsubstanzen so ähnlich, dass ich einen Unterschied überhaupt nicht angeben kann. Die minimalste Letaldosis beider Gifte beträgt 0,2—0,3 mg pro Thier. Bei beiden tritt nach der Einverleibung allmählig eine Unlust zu Bewegungen ein, die Thiere reagiren immer weniger auf Reize, ertragen schliesslich die Rückenlage, bis endlich eine allgemeine Lähmung und Erlöschen der Reflexe eintritt. Zu dieser Zeit arbeitet das Herz, wenn auch stark verlangsamt, noch fort, bis endlich mit dem Herzstillstande der Tod eintritt. Das Herz steht meist in Mittelstellung. Inconstant, doch recht oft treten bei Fröschen fibrilläre Muskelzuckungen und Brechbewegungen auf. Eine curareartige Wirkung ist nicht vorhanden. Aus der grossen Zahl der gemachten Versuche wähle ich einige beliebige als Paradigmata.

Versuch 1.

Frosch von 38 g bekommt unter die Bauchhaut 0,4 mg Urechitsäure.

4 h. 17 m. Injection.
26 m. Lebhafte Sprünge.
30 m. Frosch sitzt ruhig.
36 m. Status idem.
39 m. Frosch macht Brechbewegungen und bleibt mit offenem Maule sitzen.
45 m. Status idem.
50 m. Frosch sitzt ruhig, reagirt schwach auf Berührung, indem er nur die hinteren Extremitäten bewegt; die passiv ausgestreckte hintere Extremität zieht er nicht an.
55 m. Frosch erträgt die Rückenlage. Auftreten von fibrillären Zuckungen, besonders am After und den hinteren Extremitäten. Nur Cornealreflexe noch vorhanden.
5 h. Status idem.
10 m. Cornealreflexe verschwunden. Einschneiden eines Herzfensters. Der Ventrikel schlägt noch 8 Mal in der Minute. Nach einigen Minuten Herzstillstand in Mittelstellung.

Versuch 2.

Frosch von 32 g bekommt subcutan 0,2 mg Urechitin in sehr verdünnter Sodalösung.

2 h. 48 m. Injection.
50 m. Frosch macht lebhafte Sprünge.
55 m. Sitzt ruhig.
3 h. Scheint benommen; beim Berühren macht er träge Bewegungen.

3 h. 10 m. Die vorderen Extremitäten scheinen gelähmt, mit den hinteren Extremitäten macht er noch Abwehrbewegungen.
15 m. Status idem.
25 m. Frosch liegt ruhig, erträgt die Rückenlage, nur bei sehr starken Reizen bewegt er die hinteren Extremitäten.
35 m. Frosch reagirt auf keine Reize, nur die Cornealreflexe sind vorhanden.
5 h. Status idem.
Am anderen Morgen ist der Frosch wieder munter.

Versuch 3.

Frosch von 34 g bekommt unter die Bauchhaut 0,3 mg Urechitin in Sodalösung.

2 h. 21 m. Injection.
26 m. Heftige Sprünge.
35 m. Frosch sitzt ruhig.
40 m. Bei Berührung springt er und schreit.
45 m. Status idem.
55 m. Beim Sprunge fällt der Frosch auf den Rücken und bleibt liegen.
3 h. 5 m. Das Thier liegt ruhig; bei Berührung zucken zwar die hinteren Extremitäten, werden aber nach passiver Streckung nicht angezogen.
15 m. Fibrilläre Zuckungen, sonst status idem.
20 m. Nur Cornealreflexe vorhanden.
30 m. Cornealreflexe verschwunden.
35 m. Einschneiden eines Herzfensters. Der Ventrikel contrahirt sich ab und zu. Nach ein paar Minuten bleibt er in Mittelstellung stehen. Durch Berührung lassen sich einige langsame Contractionen hervorrufen.
45 m. Stillstand des Herzens, der durch mechanische Reizung nicht mehr zu beseitigen ist, und ebenso wenig durch Electricität.

Die Froschversuche ergeben also eine identische Wirkung beider Giftsubstanzen. Die tödtliche Dosis beträgt pro Kilo Temperaria etwa 8 mg. Die Symptome deuten auf Gehirnreizung (Drehbewegungen) und Rückenmarksreizung (Zuckungen), worauf centrale Lähmung und Herzstillstand (Muskel- und Ganglienlähmung) fast gleichzeitig erfolgen. Eine genauere Analyse einzelner dieser Symptome folgt weiter unten. Anatomische Veränderungen makroskopischer Art waren niemals wahrnehmbar; ob mikroskopische Veränderungen vorhanden sind, habe ich nicht untersucht.

b) Die Versuche, die ich an **Warmblütern** anstellte, zeigten mir bald, dass sowohl bei jeder Applicationsweise des Giftes derselbe Symptomencomplex zu Tage trat, als auch dass die Wirkungsweise der beiden Präparate sich vielleicht quantitativ ein wenig, qualitativ aber gar nicht unterscheidet.

Das Hauptsymptom, womit gewöhnlich die Vergiftungsscene eröffnet wird, ist Erbrechen. Es tritt besonders bei Katzen so sehr in den Vordergrund, dass es manchmal das einzige äusserlich sichtbare Symptom bildet; ferner bestehen Nausea, Salivation, Durchfälle, besonders bei Hunden, allgemeine Muskelschwäche,

Incoordination der Bewegungen, Benommenheit, Schläfrigkeit, fibrilläres Muskelzittern, Pulsverlangsamung, manchmal Dyspnöe und endlich Tod unter Krämpfen und Herzstillstand, während die Athmung noch eine kurze Zeit andauert. Das Verhalten der Pupillen ist inconstant.

Dieser Symptomencomplex passt nur für die subacute und chronische Vergiftung. Wird dem Thiere eine grosse Dosis mit einem Male einverleibt, so tritt der Tod, nachdem das Thier vielleicht 1 Mal erbrochen, in einer Viertelstunde unter Krämpfen und Athemnoth ein.

Bei noch nicht tödtlichen Dosen erholt sich das Thier immer erst nach 2 × 24 Stunden und erbricht noch während dieser ganzen Zeit.

Die Section der an Urechitisvergiftung gestorbenen Thiere ergiebt bei sehr acuter Vergiftung oft gar keine greifbaren Veränderungen. Bei subacuter dagegen finden wir gewöhnlich das linke Herz halb contrahirt, leer, das rechte mit flüssigem Blute gefüllt. Im Endocard, besonders links, ausgedehnte Ecchymosen. An den Lungen, ausser spärlichen Ecchymosen, nichts Abnormes. — Der Magen und der Darmtractus erscheinen gewöhnlich schon bei äusserer Besichtigung stark injicirt. Die Magenschleimhaut ist oft ecchymosirt. Die Darmschleimhaut, besonders im Duodenum, im oberen Theile des Jejunum, an der Klappe und im unteren Theile des Mastdarms, stark geschwellt, geröthet, ecchymosirt und leicht abstreifbar. Die Peyer'schen Plaques geschwellt. — Die Nieren meist hochgradig hyperämisch. Harnblase leer. In den Fällen, wo Harn sich in der Harnblase vorfand, war er stets eiweisshaltig. An den anderen Organen nichts Abnormes zu bemerken. An der Injectionsstelle trat nur 1 Mal Abscedirung ein.

Mikroskopisch findet man am Herzen interfibrilläre Blutaustritte und eine verwischte Querstreifung der Muskelfasern, im Darme stark dilatirte Blutgefässe und Extravasate in der Submucosa. In den Nieren findet man hochgradige Erweiterung der Capillaren, oft Trübung der Epithelzellen und exsudirte Massen in den Harncanälchen.

Aus einer grösseren Reihe von übereinstimmenden Experimenten führe ich einige Protokolle an.

Versuch 4.

Katze von 2200 g, trächtig, bekommt um

10 h. 6 m. subcutan 50 mg Urechitsäure.
8 m. Unruhe.
15 m. Katze beleckt sich.
16 m. Speichelfluss, Brechbewegung.
17 m. Erbrechen. Katze scheint benommen.
18 m. Katze wankt, fällt hin, richtet sich wieder auf, um wiederum zu fallen.
22 m. Herzschlag nicht mehr zu fühlen. Krämpfe.
23 m. Ab und zu ein angestrengter Athemzug.
24 m. Pupillen dilatirt; keine Reflexe; Tod.

Section. Linkes Herz contrahirt, rechtes in Mittelstellung. Blut flüssig. An einzelnen Organen nichts Abnormes zu bemerken. Nirgends Ecchymosen.

Versuch 5.

Katze von 2950 g bekommt am

8. III. 10 h. 48 m. 2 mg Urechitsäure subcutan.
11 h. Katze sitzt ruhig.
5 m. Sie beleckt sich und schluckt.
8 m. Erbrechen.
30 m. dto.
45 m. dto.
55 m. Defäcation, Erbrechen.
12 h. 17 m. dto., Salivation.
27 m. Brechbewegungen.
3 h. Katze sitzt apathisch.
5 h. 30 m. Status idem. Sie hat ein paar Mal Schleim erbrochen.

9. III. Das Thier scheint sich besser zu befinden, nur hat es keinen Appetit; es sitzt ruhig.

10. III. Katze hat sich vollständig erholt.
12 h. Sie bekommt von Neuem 2 mg Urechitsäure subcutan.
12 h. 45 m. Katze schläfrig, beleckt sich.
50 m. Unruhe, Erbrechen, Defäcation.
4 h. 5 m. Katze hat einige Mal erbrochen.
50 m. Erbrechen von schleimigen Massen.
6 h. 6 m. Katze sitzt apathisch.

11. III. Katze lebt, frisst nichts, liegt immer in einer Ecke des Käfigs.
10 h. 38 m. Sie bekommt zum 3. Male 2 mg Urechitsäure subcutan.
11 h. Mehrmaliges Erbrechen.
12 h. 27 m. Katze scheint benommen.
49 m. Katze liegt auf der Seite und stöhnt.
2 h. Katze todt gefunden.

Section. An Gewicht hat die Katze 400 g, d. h. 13 % ihres Körpergewichts verloren. In den Lungen einige Ecchymosen. Rechtes Herz schlaff, mit flüssigem Blut gefüllt. Linkes Herz contrahirt. Im linken Endocard zahlreiche Ecchymosen. — Magen und Darm wenig injicirt. Im Magen circa 50 ccm klare, stark saure Flüssigkeit. — Niere sehr blutreich. In der Harnblase etwas eiweisshaltiger Harn.

Versuch 6.

Hund von 5000 g bekommt um

3 h. 59 m. subcutan 4 mg Urechitsäure.
4 h. 15 m. Speichelfluss. Puls 90 pro Minute.
20 m. Hund hat deutliche Nausea.
25 m. Erbrechen.
30 m. Neues Erbrechen.
50 m. Mehrmaliges Erbrechen.
5 h. Starker Speichelfluss.
20 m. Status idem.
23 m. Defäcation. Puls 68 pro Minute.
40 m. Neue Kothentleerung.
7 h. Der Hund hat seit 6 h. noch einige Male erbrochen und defäcirt. Der Puls ist jetzt sehr beschleunigt und unzählbar.
Am anderen Morgen todt vorgefunden.

Section. Rechtes Herz schlaff. Linkes contrahirt. Unter dem Endocard des linken Herzens einige Ecchymosen. An den Lungen nichts Abnormes. — Im Magen klare saure Flüssigkeit. Auf der Höhe

der Falten einige Ecchymosen. Darmschleimhaut, besonders am Duodenum und oberen Theil des Jejunum, stark geröthet und geschwellt. Stellenweise Blutaustritte in die Submucosa. Blase leer. Nieren hyperämisch.

Versuch 7.

Katze von 2020 g erhält am

15. III. 4 h. 30 m. per os 5 mg Urechitglycosid.
45 m. Fortwährendes Schlucken von Speichel und Lecken.
51 m. Mehrmaliges Erbrechen. Starker Speichelfluss.
5 h. 2 m. Erbrechen.
15 m. Neues Erbrechen.
Bis zum anderen Morgen hat die Katze nicht mehr erbrochen.
16. III. Katze apathisch; hat etwas Speichelfluss.
11 h. 37 m. Sie bekommt per os 8 mg Urechitsäure.
46 m. Heftiger Speichelfluss und Erbrechen.
48 m. Starke Dyspnöe.
58 m. Krämpfe und Tod.

Section. Herz in Mittelstellung. Blut flüssig. Spärliche Lungenecchymosen. — Darm etwas injicirt. Sonst alle Organe unverändert.

Versuch 8.

Hund von 5700 g bekommt um

12 h. 16 m. per Schlundsonde 20 mg Urechitsäure.
21 m. Defäcation.
28 m. Hund legt sich hin und beleckt sich.
34 m. Er wird unruhig und winselt.
40 m. Defäcation.
44 m. Erbrechen.
50 m. Das Thier liegt ruhig.
1 h. Schlucken und Speichelfluss. Auftreten von fibrillären Muskelzuckungen.
3 m. Erbrechen.
9 m. Mühsames Erbrechen von Schleim.
15 m. Neues mühsames Erbrechen von dickem Schleim.
20 m. Hund liegt ruhig.
2 h. 45 m. Er hat einige Male erbrochen und defäcirt.
50 m. Beim Aufrichten taumelnder Gang, fibrilläre Muskelzuckungen, Salivation.
53 m. Schmerzhafte Tenesmen.
3 h. 30 m. Brechbewegung, sonst status idem.
6 h. Hund sehr schwach, liegt die ganze Zeit apathisch.
Am anderen Morgen Hund todt gefunden.

Section. Herz in Mittelstellung. — Darm in seiner ganzen Ausdehnung stark injicirt. Schleimhaut stark geröthet, geschwellt, ecchymosirt, leicht abstreifbar. Im Dickdarm die Röthung mehr auf die Höhe der Falten beschränkt. — Nieren hyperämisch. Blase leer.

Versuch 9.

Maus von 15 g erhält um

5 h. 23 m. Injection von 0,05 mg Urechitsäure subcutan.
30 m. Defäcation.

5 h. 35 m. Die Maus urinirt, putzt sich; beschleunigte Athmung.
45 m. Starke Dyspnöe, Bewegungsträgheit.
54 m. Convulsivische Sprünge.
6 h. 6 m. Tod.
Section. Herz in Mittelstellung. Darm wenig injicirt.

Versuch 10.

Dohle von 185 g erhält um
11 h. 24 m. Injection von 0,1 mg Urechitsäure subcutan.
30 m. Unruhe.
39 m. Erbrechen von gelblichen Massen.
42 m. Defäcation.
50 m. Erbrechen. Benommenheit.
12 h. Bewegungsträgheit; taumelnder Gang.
20 m. Erbrechen, Dyspnöe; Dohle wankt und schreit.
30 m. Dohle liegt auf der Seite. Dyspnöe dauert an.
35 m. Zuckungen in den Beinen. Tod.
Section. Nichts Abnormes zu bemerken.

Die Versuche, welche ich mit dem Urechitglycosid angestellt habe, stimmten ganz mit den eben für Urechitsäure angeführten überein, so dass ich die Anführung derselben im Einzelnen unterlassen kann. Nur in den Fällen, wo ich das Glycosid in Soda löste und länger stehen liess, konnten die Thiere mehr davon vertragen, weil, wie oben bemerkt, diese Lösung mit der Zeit an Wirksamkeit, wahrscheinlich durch die Zersetzung des Glycosids, einbüsst. Die Experimente mit intravenöser Application des Giftes führe ich, da sie mit denen des Blutdrucks zusammenfallen, im entsprechenden Capitel an.

Die minimalste letale Dosis, die sich aus den Versuchen ergab, ist je nach der Applicationsweise verschieden. Es ist ganz natürlich, dass bei der Darreichung per os man viel grösserer Dosen bedarf, um ein Thier zu tödten, als bei subcutaner Injection, denn ein Theil des Giftes wird bei dem bald auftretenden Erbrechen aus dem Körper entfernt. Für Katzen schwankt die kleinste Letaldosis zwischen 0,6—1,0 mg pro Kilo bei subcutaner Injection. Für Hunde bekam ich ungefähr dieselbe Zahl. Die Maus von 15 g wurde von 0,05 mg getödtet. Eine Gewöhnung an das Gift konnte ich nicht bemerken, eher eine Abnahme der Resistenzfähigkeit gegen dasselbe. Mit dem Zersetzungskörper des Glycosids habe ich auch einen Versuch an einer Katze gemacht, aber keine deutlichen Vergiftungssymptome gesehen, obgleich eine recht grosse Dosis dargereicht wurde. Das Urechitglycosid verliert also durch die Abspaltung der Glycose seine Giftigkeit.

Zum Schluss will ich bemerken, dass ich auch an niederen Thierorganismen Versuche angestellt habe, nämlich an Bandwürmern und an Ascariden; beide Thierklassen zeigten, wenn sie in Urechitlösungen gesetzt wurden, eine grosse Resistenzfähigkeit gegen das Gift, selbst bei sehr starker Concentration desselben.

Nachdem wir im Vorstehenden die Wirkungsweise der Urechitespräparate auf den thierischen Organismus im Allgemeinen kennen

gelernt haben, wollen wir jetzt zum Einfluss derselben auf die einzelnen Organe und Organsysteme, so weit es möglich sein wird, übergehen. Wir beginnen mit dem Blute.

2. Wirkung auf das Blut.

Alle Versuche, die ich angestellt habe, um mich vor einer Einwirkung der Urechitespräparate auf das Blut zu überzeugen, gaben mir negative Resultate. Es liess sich weder eine Beschleunigung, noch eine Verzögerung der Blutgerinnung constatiren bei Zusatz verschiedener Mengen des Glycosids und der Harzsäure; ebenso wenig trat eine Auflösung der Blutkörperchen ein.

Auch auf die Sauerstoffzehrung im Blute haben die Urechiteskörper keinen Einfluss, wie ich mich bei folgenden Experimenten überzeugte. Zwei gleich grosse Fläschchen mit gut schliessenden Glasstöpseln wurden mit einer Mischung von Kalbsblut und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss von 1 : 100 gefüllt. Dem Blute in der einen Flasche wurden milligrammatische Mengen einer Lösung des Giftes hinzugefügt; die andere Flasche blieb zur Controle ohne Zusatz. Noch am 3. Tage waren in allen Versuchen im kalten Raume in den beiden Fläschchen die Oxyhämoglobinstreifen gleich stark sichtbar. Dasselbe Experiment wiederholte ich dann einige Male mit den beiden Urechitespräparaten bei verschiedener Concentration und höherer Temperatur der Umgebung; der Erfolg war immer derselbe, d. h. in beiden Fläschchen trat gleichzeitig die Reduction ein.

3. Wirkung auf das Herz.

Die Ansichten der Autoren, die sich mit Urechites beschäftigten, differiren in Bezug auf die Wirkung derselben auf das Herz recht beträchtlich. — Bowrey constatirte bei Vergiftung einer Maus mit Urechitoxin Pulsbeschleunigung. Ott und Vowinckel fanden zwar beide bei ihren Experimenten eine beträchtliche Verlangsamung der Herzfrequenz, die sich bis zum Herzstillstande steigerte, geben aber eine verschiedene Erklärung für die Ursache dieses Phänomens. Während Ott nämlich die Pulsverlangsamung auf eine directe Affection des Herzmuskels zurückführt und die herzhemmenden Vagusfasern unbeeinflusst wissen will, giebt Vowinckel zwar eine directe Beeinflussung des Herzmuskels zu, macht jedoch die Herabsetzung der Pulsfrequenz hauptsächlich von einer centralen und peripheren Vagusreizung und einer Beeinflussung des excitomorischen Apparates des Herzens abhängig. — Beide Autoren experimentirten an Fröschen, bei denen ein Herzfenster angelegt wurde, und an Kaninchen, bei denen bald die Vagi durchschnitten, bald am peripheren Ende durch Atropin gelähmt worden waren. Ich selbst gebrauchte ausser diesen Methoden auch noch den Williams'schen Apparat.

a) Versuche am freigelegten Froschherzen.

Versuch 11.

Einem am Froschbrettchen befestigten Frosche wird ein Herzfenster eingeschnitten. T. = Zeit, P. = Puls pro Minute.

T.	P.	Bemerkungen.
11 h 15 m	47	
16 m	47	
19 m	47	
20 m	47	
21 m		Subcutan 5 mg Urechitglycosid in Soda.
22 m	46	
23 m	46	
24 m	40	
25 m	36	
26 m	24	
28 m	24	
32 m	19	
34 m	21	
38 m	15	
40 m	14	Typische peristaltische Bewegung des Ventrikels.
41 m		Stillstand der Kammer. Mechanische Reizung.
43 m	9	
46 m	3	
48 m	5	
50 m	3	
52 m	2	
56 m	10	
58 m		Stillstand.
59 m	0	1 Tropfen 1%iger Atropinlösung aufs Herz gebracht.
12 h	0	
1 m	0	
3 m	0	
4 m	1	Mechanischer Reiz.
5 m	1	
6 m	0	Sowohl auf mechanischen als electrischen Reiz kommt je ein einzelner Herzschlag zu Stande. Thier ganz reactionslos.

Die in diesem Versuche beobachtete plötzliche Zunahme des Pulses von 2 auf 10 beruht auf Lähmung des vorher gereizten Vagus und wird weiter unten noch besprochen werden. Ich habe eine grosse Anzahl von Versuchen angestellt, welche zum Zweck hatten, festzustellen, ob nicht vor der Vaguslähmung unter Umständen bei richtiger Dosirung für einige Minuten completer Reizungsstillstand des Herzens eintritt, muss jedoch gestehen, dass mir dies nie gelungen ist; der Stillstand dauerte im günstigsten Falle 15 Secunden. Auch bei Pilocarpin und bei Nicotin dauert er meist nicht länger, ja fehlt oft ganz.

Versuch 12.

Frosch ebenso wie oben präparirt.

T.	P.	Bemerkungen.
3 h 29 m	52	
30 m	52	
31 m		6 mg Urechitsäure subcutan am Bein.
33 m	54	
34 m	54	
35 m	54	
36 m	54	
37 m	54	
38 m	52	
39 m	50	
40 m	50	
41 m	50	
42 m	50	
43 m	48	
44 m	46	
45 m	48	
46 m	26	Peristaltische Bewegungen des Ventrikels, ähnlich wie nach Aconitin.
47 m	20	
48 m	14	
49 m	20	
50 m	20	
51 m	16	
52 m	20	
53 m	18	
54 m	18	
55 m	12	Vorhöfe 20.
56 m	8	„ 16.
57 m	0	„ 12.
58 m	0	„ 11. 1 Tropfen 1%iges Atropin aufs Herz.
59 m	0	„ 10.
4 h	0	„ 6.
1 m	3	Mechanischer Reiz.
2 m	0	Vorhöfe 0. Stillstand in Mittelstellung. — Thier ist ganz reactionslos.

Diese Versuche, welche an curarisirten Thieren wiederholt ganz ebenso ausfielen wie an den nicht curarisirten, beweisen, dass das Froschherz durch das Gift schliesslich zum Lähmungsstillstand gebracht wird, auch wenn das Gift an einer entfernten Stelle subcutan eingespritzt worden war. Bei directer Aufträufelung findet, wie besondere Versuche zeigten, dieser Stillstand weit früher, oft vor der Lähmung des Centralnervensystems statt. Der Herzstillstand beruht auf einer Lähmung der Musculatur und wohl auch der motorischen Ganglien, falls solche existiren, und kann durch Atropin nicht beseitigt werden. Auch Helleboreïn war ganz ohne Einfluss. Der Lähmung der motorischen Ganglien geht eine Lähmung der Hemmungsapparate vorher.

b) Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparate.

Sowohl die Pulsfrequenz als die Mengen des gelieferten Blutes beziehen sich in allen Versuchen auf 1 Minute. Die Blutmenge ist in Cubikcentimetern angegeben. Die Versuche wurden an Herzen mittelgrosser Temporarien angestellt, und zwar in den Monaten Februar, März, April, Mai. Als Blutflüssigkeit diente ein Gemisch von 30 Vol. Rinderblut und 60 Vol. physiologischer Kochsalzlösung. In den nachstehenden Tabellen bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute und Q. das pro Minute durchs Herz geflossene Flüssigkeitsquantum.

Versuch 13.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h 25 m	36	5	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
28 m	40	4	
30 m	41	4	
32 m	41	4	
34 m	40	4	
38 m	41	4	Urechitglycosid 1 : 10000 Blutflüssigkeit.
40 m	37	4	
42 m	35	4	
44 m	32	5	
46 m	31	5	
48 m	31	5	
50 m	29	5	Vagusreizung ohne Erfolg.
52 m	0	5	Nach einigen Ventrikelcontractionen tritt Peristaltik desselben auf, dann Stillstand in Mittelstellung.
53 m	0	0	Atropin und mechanischer Reiz ohne Erfolg.
55 m	3	0	Electrischer Reiz ohne Erfolg.
56 m	0	0	Herz absolut unerregbar.
57 m	0	0	Wieder unvergiftete Blutflüssigkeit.
12 h 15 m	5	0	Mechanischer Reiz fängt wieder an zu wirken.
24 m	8	0	Electrischer Reiz wirkt ebenfalls wieder.
30 m	10	0	Das Herz schlägt einige Minuten und bleibt dann wieder stehen.
35 m	12	0	Nach einigen Minuten beginnt es von Neuem.
3 h 28 m	24	0	Da das Herz, welches bis jetzt ohne Unterbrechung geschlagen hat, nicht wieder zu pumpen anfängt, so wird der Blutmasscylinder niedriger gestellt und dadurch die Arbeit des Herzens wesentlich vermindert; aber trotzdem fliesst nichts aus.
4 h — m	24	0	
10 m	26	0	
12 m	26	0	Urechitglycosid 1 : 10000 Blutflüssigkeit.
17 m	24	0	
19 m	9	0	
21 m	9	0	
23 m	2	0	
24 m	0	0	Stillstand; daher 5 mg Digitaleïn auf 50 ccm Blut zugesetzt und Betupfung des Herzens mit Digitaleïnblutlösung.
25 m	2	0	Sehr schwache Contractionen.
26 m	0	0	
27 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung, der weder durch mechanischen noch electrischen Reiz zu heben ist.

Versuch 14.

T.	P.		Q.	Bemerkungen
12 h 23 m	45		4	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
25 m	47		4	
27 m	47		4	
30 m	47		4	Urechitsäure 1 : 206000 Blutflüssigkeit.
32 m	47		4	
34 m	47		4	
36 m	46		4	
38 m	46		4	Urechitsäure 1 : 100000 Blutflüssigkeit.
41 m	46		4	
43 m	39		2,5	Peristaltische Bewegungen des Ventrikels.
45 m	35		0	
46 m	0		0	Stillstand in Mittelstellung.
	Kammer	Vorhöfe		
50 m	0	30	0	
57 m	0	25		
1 h 2 m	0	20	0	
5 m	0	16	0	
10 m	0	0	0	Stillstand weder durch mechanische noch durch electrische Reize zu heben.

Versuch 15.

T.	P.	Q.	Bemerkungen
12 h 12 m	36	7	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
53 m	38	7	
55 m	38	7	
57 m	36	10	Betupfung des Herzens mit 1%iger Atropinlösung.
59 m	31	10	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
38 m	30	10	
39 m	30	10	
29 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 250000 Blutflüssigkeit.
31 m	29	10	
33 m	30	10	
35 m	30	10	
37 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 125000 Blutflüssigkeit.
39 m	30	10	
41 m	30	10	
43 m	30	10	
45 m	30	10	

T.	P.	Q.	Bemerkungen
11 h 30 m	30	10	Urechitglycosid 1 : 70000 Blutflüssigkeit.
30 m	30	9	
30 m	30	9,5	
30 m	30	10	
30 m	30	10	
57 m	29	9	Urechitglycosid 1 : 55000 Blutflüssigkeit.
59 m	29	9	
12 h 1 m	28	9	
3 m	28	9	
5 m	28	9	Urechitglycosid 1 : 40000 Blutflüssigkeit.
7 m	28	9	
9 m	29	9	
11 m	29	8	
13 m	28	8	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
15 m	28	8	
17 m	28	8	
18 m	27	4	
20 m	26	4	Peristaltik des Ventrikels.
22 m	26	3,5	
24 m	21	2,5	
26 m	21	2	
28 m	0	0	Stillstand halb systolisch; auf mechanischen Reiz fängt das Herz wieder an zu schlagen, steht aber bald von Neuem.
30 m	0	0	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
34 m	19	5	
50 m	25	8	
53 m	21	8	
55 m	21	8	
59 m	26	9	
1 h 1 m	26	9	
3 m	26	9	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
5 m	26	9	
8 m	24	7	
10 m	23	7	
12 m	14	2	
14 m	11	1	
16 m	9	1	
18 m	11	2	
20 m	13	2	
23 m	5	0,5	
24 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung; mechanischer und electrischer Reiz bringt einige Ventrikelcontractionen zu Stande.
3 h 5 m	0	0	Unvergiftete Blutflüssigkeit.
13 m	34	7	
15 m	35	7	

T.	P.	Q.	Bemerkungen
3 h 18 m	33	7	Urechitglycosid 1 : 50000 Blutflüssigkeit.
20 m	35	6	
22 m	34	6	
24 m	34	6	
26 m	34	6	Urechitglycosid 1 : 25000 Blutflüssigkeit.
28 m	33	6	
30 m	16	5	
32 m	15	2	
34 m	15	1,5	
36 m	4	0	
37 m	0	0	Stillstand in Mittelstellung, weder durch mechanischen noch electrischen Reiz zu beseitigen.

Versuch 16.

T.	P.	Q.	Bemerkungen
12 h 44 m	33	5,5	Normale Blutflüssigkeit.
46 m	33	5,5	
48 m	33	5,5	
49 m	33	5,5	Urechitsäure 1 : 50000.
51 m	33	5,5	
53 m	30	5,0	Urechitsäure 1 : 25000.
54 m	28	4,0	
55 m	24	4,0	
56 m	20	3,5	
58 m	18	3,5	
59 m	20	3,5	
1 h — m	24	4,0	
3 m	32	5,0	
5 m	29	5,0	
7 m	27	5,0	
9 m	25	4,5	
20 m	5	0	Stillstand in Mittelstellung, der weder durch electrischen noch mechanischen Reiz zu heben ist.

Betrachten wir diese Versuchsreihe, so sehen wir, dass in allen Experimenten die Urechitespräparate das Froschherz lähmen, falls die Concentration des Giftes im Blute 1 : 25000 beträgt. Die Pulszahl wird dabei immer geringer, der Ventrikel arbeitet schwächer und bleibt schliesslich, nachdem er ein Paar Minuten peristaltische Bewegungen ausgeführt hat, meist in Mittelstellung stehen. Häufig lassen sich in diesem Stadium durch mechanische oder electrische Reizung wieder Contractionen des Ventrikels hervorrufen, die aber nur einige Minuten andauern. Das Atropin

ist wirkungslos; das Digitaleïn vermag nur wenige schwache Contractionen hervorzurufen. Bringt man in den Ballon des Apparates frisches Blut, und ist das Froschherz nicht allzulange der Giftwirkung ausgesetzt gewesen, so erholt es sich gewöhnlich recht bald so weit, dass die Pulszahl ihre alte Höhe erreicht, während das Pulsvolumen allerdings nur zum Theil wiederkehrt. Ist das Herz längere Zeit im Contact mit dem vergifteten Blute gewesen, so sind alle Belebungsversuche umsonst; der Ventrikel verharrt vielmehr dauernd in Mittelstellung oder in Diastole. Ist die Concentration des Giftes im Blute bedeutend geringer als 1 : 25000, so tritt wenigstens in den ersten 10 Minuten der Durchströmung am Herzen keine wahrnehmbare Veränderung ein.

Hat man das Herz nach Harnack und Hafemann so präparirt, dass man während der Durchströmung Reizungsversuche am Vagusstamme machen kann, so findet man, dass bei toxischen Dosen, lange bevor dieselben das Herz vollständig lähmen, ja oft zu einer Zeit, wo kaum eine Verminderung der Herzarbeit eingetreten ist, die Erregbarkeit des Vagusstammes erst manchmal erhöht, dann aber stark herabgesetzt. Etwas später geht die Erregbarkeit desselben unter allen Umständen auf Null herab. Die Reizung des Venensinus dagegen bewirkt in diesem Stadium noch ebenso prompt einen Hemmungsstillstand, wie zu Anfang des Versuchs.

Zur Controle dieser Versuche am durchströmten Herzen wurde das Verhalten der Hemmungsapparate am ganzen Frosch studirt: Gab ich einem Frosche eine grosse Dosis der Urechitsäure oder des Glycosides und reizte beim Eintreten der Vergiftungssymptome den Vagus vom Halsmark aus, so war es auch bei Anwendung starker electrischer Ströme meist nicht mehr möglich, das Herz zum Stillstand zu bringen, während bei Reizung des Venensinus ein auffallend lang dauernder Herzstillstand eintrat. Damit ist bewiesen, dass unsere Gifte den Vagus des Herzens lähmen, während sie auf die damit in Verbindung stehenden Hemmungsganglien des Herzens ohne Einwirkung sind. Wenn dies richtig ist, musste nach eingetretener Vaguslähmung Muscarin noch wirksam sein. In der That gelang es, durch ein Tröpfchen einer dünnen Muscarinlösung noch completen diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, nachdem electrische Reizung des Vagus an seinem Ursprunge oder in seinem Verlaufe aufgehört hatte, die Pulsfrequenz zu verlangsamen. Atropin beseitigte den Muscarinstillstand sofort wieder, falls mit seiner Aufträufelung nicht etwa stundenlang gewartet wurde. Auf die Lähmung des Vagus folgt nämlich ein zweites Stadium der Vergiftung, in welchem unter vorübergehender Herzperistaltik eine Lähmung der motorischen Apparate des Herzens sich entwickelt. Ott will diese rein musculär, Vowinckel rein nervös erklären. Da die neuere Herzphysiologie den Herzmuskelfasern die Fähigkeit zu „schlagen" zuschreibt und die sogen. excitomotorischen Ganglien völlig über Bord geworfen hat, so ist eine Lösung der Frage, welche sowohl den Physiologen als den Pharmokologen genügt, zur Zeit noch nicht möglich. Genug, es tritt eine Lähmung der das Schlagen des Herzens bedingenden Elemente ein; wäscht man jetzt sofort mit normalem Blute aus, so kommt das

Schlagen von Neuem zu Stande, wenn auch nicht mit der alten Kraft. In einem noch späteren Stadium hilft das Auswaschen nichts mehr; die Herzmuskelfasern sind jetzt sichtbar verändert.

Die Ansicht von Vowinckel, welcher neben einer Paralyse der motorischen Apparate des Herzens stets eine Vagusreizung annimmt, lässt sich für das Froschherz nicht immer beweisen. Wie oben bemerkt, ist die Atropinisation des Froschherzens, gleichgültig, ob sie vor starker Vergiftung mit Urechites oder erst nach eingetretenem Herzstillstande vorgenommen wird, meist ohne Einfluss auf den Verlauf der Symptome am Herzen. Dieser Umstand spricht gegen eine Vagusreizung. Es handelt sich vielmehr um eine bei grossen Dosen oft ohne vorhergehende Reizung eintretende Lähmung des Herzvagus. Dass beim Eintreten dieser Lähmung die Pulszahl nicht steigt, darf uns nicht befremden, denn in diesem Stadium ist die Herzenergie meist schon etwas herabgesetzt. Wir werden gleich sehen, dass beim Warmblüter allerdings bei kleinen und grossen Dosen ein Stadium der Vagusreizung vorhanden ist.

b) Versuche an Warmblüterherzen.

Da man das Warmblüterherz nicht gut freilegen kann, so musste ich mich begnügen, die Pulsfrequenz zu zählen.

Versuch 17.

Ein Hund von 4400 g wird aufgespannt, die Vena jugularis präparirt und in dieselbe centralwärts eine Venencanüle eingeführt. Tracheotomie. In der Tabelle bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz und R. die Respirationsfrequenz pro Minute.

T.	P.	R.	Bemerkungen.
1 h 4 m	100	10	
5 m	100		
6 m	100		
7 m	108		
8 m	100	12	1 mg Urechitsäure intravenös.
9 m	90		
10 m	90		
11 m	88		
12 m	90		
13 m	66	12	1 mg Urechitsäure intravenös.
14 m	70		
15 m	70		
16 m	70	24	Brechbewegung.
17 m	80		
18 m	60		
19 m	80		
20 m	80	22	1 mg Urechitsäure intravenös.
21 m	80		
22 m	70		
1 h 23 m	70		Puls unregelmässig.

T.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 24 m	70	24	
25 m	60		1 mg Urechitsäure intravenös.
27 m	54		
28 m	60		
30 m	54		
32 m	44	12	
33 m	44		
35 m	44		
36 m	44		
37 m	40	16	Erbrechen.
38 m	40		
39 m	40		
40 m	44		
41 m	40		
42 m	40		Puls sehr unregelmässig, aussetzend.
44 m	36	12	
45 m	180		2 mg Urechitsäure intravenös.
46 m	180		
47 m	180		
48 m			Puls unzählbar schnell, sehr schwach.
50 m			Herzschlag unfühlbar, ab und zu eine tiefe Respiration.
53 m			Stillstand der Respiration.

Section. Herz schlaff, voll flüssigen Blutes. Unter dem linken Endocard zahlreiche Ecchymosen. Lungen blutreich, mit spärlichen Ecchymosen. Magen und Darm von aussen injicirt; Schleimhaut wenig geröthet; Nieren hyperämisch. Blase leer.

Dieser Versuch zeigt, dass der Herzvagus der Warmblüter nicht wie der der Frösche bei grossen Dosen sofort gelähmt wird, sondern es geht der Lähmung stets ein sehr ausgesprochenes Reizungsstadium voraus, in welchem der Puls immer stärker und stärker verlangsamt wird, ja in welchem der Herzschlag sogar von Zeit zu Zeit aussetzt. Plötzlich schlägt dann die Reizung in Lähmung um, und die Pulsfrequenz steigt dementsprechend in unserem Falle von 36 auf 180 pro Minute. Es liess sich nachweisen, dass electrische Reizung des Vagusstammes jetzt keine Pulsverlangsamung mehr hervorzurufen im Stande war, wodurch die vollständige Vaguslähmung bestätigt wird. Es fragte sich jetzt, ob die intracardialen Hemmungsganglien mitgelähmt sind oder nicht. Dazu wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 18.

Hund von 3950 g. Versuchsanordnung wie vorhin.

T.	P.	Bemerkungen
12 h 8 m	120	Alle Injectionen erfolgen langsam in die Vene.
9 m	112	
10 m	110	
11 m	108	

T.	P.	Bemerkungen
12 h 12 m		1 mg Urechitglycosid in Soda gelöst.
13 m	100	
14 m	100	
15 m	88	
16 m	88	
17 m		Dyspnöe; Speichelfluss.
19 m	100	
20 m		1 mg Urechitglycosid.
21 m	100	
22 m	88	
23 m		Dyspnöe; unregelmässiger Puls.
24 m	100	
27 m	100	
29 m	80	1 mg Urechitglycosid.
31 m	70	
32 m		Dyspnöe.
33 m		Erbrechen.
34 m	60	
35 m	**55**	
36 m	**180**	
37 m		1%ige Muscarinlösung, einige Tropfen intravenös.
38 m	160	
39 m		Muscarin noch einige Tropfen.
40 m	**20**	Nach 20 verlangsamten Schlägen Stillstand.
41 m	0	2 mg Atropinsulfat in die Vene und künstliche Athmung.
43 m	**104**	
45 m	104	Künstliche Athmung wird unterbrochen, da nicht mehr nöthig.
	104	
47 m	104	
48 m	120	
50 m	160	1 mg Urechitglycosid.
53 m	150	
54 m	140	
55 m	140	
56 m	140	
57 m	140	1 mg Urechitglycosid.
58 m	150	Puls sehr schwach und unregelmässig.
1 h 2 m		
3 m		Puls nicht mehr zu fühlen.
5 m		Tod.

Section. Unter dem linken Endocard zahlreiche Ecchymosen; sonst nichts Besonderes.

Dieser Versuch zeigt, dass selbst nach Eintritt der vollständigen Lähmung des Vagus durch unser Gift die hinter seinen Endigungen gelegenen Hemmungsganglien noch so reizbar sind, dass Muscarin die Pulsfrequenz von 180 auf 0 herabzusetzen im Stande ist. Damit ist bewiesen, dass die Urechitesgifte auf den Hemmungsapparat des Herzens der Warmblüter in der Weise des Pilocarpins einwirken. Falls diese Anschauung richtig ist, so dürfte bei einem vagotomirten und gleichzeitig atropinisirten Thiere überhaupt keine Pulsverlangsamung bei noch nicht tödtlichen Dosen eintreten. Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 19.

Bei einer Katze von 2100 g wird die Vena jugularis freigelegt, eine Venencanüle eingebunden und beide Vagi in Fadenschlingen gelegt. Endlich wird die Tracheotomie ausgeführt.

T.	P.	Bemerkungen
5 h 4 m	120	
5 m	120	Intravenöse Injection von 1 mg Atropinsulfat.
6 m	220	Vagotomie beiderseits.
7 m	220	
8 m	220	
9 m	220	I. Injection von 3 mg Urechitsäure.
10 m	210	
14 m	210	
16 m	196	
17 m	186	
18 m	186	
19 m		II. Injection von 3 mg Urechitsäure.
20 m	180	
21 m	120	
22 m	100	Thier dyspnoïsch. Puls schwach und unregelmässig.
23 m		Puls sehr schwach, aber immer noch frequent; fibrilläre Zuckungen.
24 m		Aufhören der Athmung. Tod.
25 m		Krämpfe. Ab und zu Respiration.

Section. Linkes Herz contrahirt, rechtes schlaff, mit flüssigem Blut gefüllt. An den Lungen spärliche Ecchymosen. Magen und Darm wenig injicirt. Schleimhaut stellenweise geröthet. An den anderen Organen keine Veränderung.

Der Versuch entspricht unseren Erwartungen, d. h. da der Vagus völlig ausgeschaltet war, kam eine auf Vagusreizung beruhende Pulsverlangsamung nicht zu Stande. Es fragt sich jetzt nur: Wo findet die Vagusreizung statt, im Centrum oder an den peripheren Endigungen? Um dies zu entscheiden, muss an einem weder vagotomirten noch atropinisirten Thiere beim Eintritt der Pulsverlangsamung durch unsere Gifte die beiderseitige Vagotomie ausgeführt werden. Tritt dabei sofort erhebliche Frequenzzunahme des Pulses ein, so kann diese nur centrale Ursachen haben, denn eine periphere Reizung würde durch die Stammesdurchschneidung ja nicht beeinflusst werden können. Ein derartiger Versuch findet sich weiter unten (Nr. 22) angeführt. In demselben stieg die Pulsfrequenz bei der Vagusdurchschneidung von 66 auf 180, wodurch bewiesen ist, dass der resp. ein Angriffspunkt der reizenden Wirkung der Urechitesgifte auf den Vagus im Centrum desselben, d. h. im Gehirn zu suchen ist. Damit ist aber nicht ausgeschlossen, dass nicht gleichzeitig auch noch eine periphere Vagusreizung stattfindet. Die Entscheidung darüber liefert uns Versuch 24, wo nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung durch das Urechitglycosid eine Pulsverlangsamung von 180 auf 100 eintrat, die nach einer weiteren Injection desselben Giftes plötzlich wieder einer Beschleunigung auf

184 Platz machte. Dies lässt nur die eine Deutung zu, dass die Vagusendigungen, auch wenn sie mit dem Centrum nicht mehr zusammenhängen, durch unser Gift gereizt werden, und dass diese Reizung plötzlich in Lähmung umschlägt. Der Vagus wird also bei Warmblütern durch die Urechitesgifte sowohl central als peripher gereizt. Auf diese Reizung folgt eine periphere Lähmung, bei der selbst die stärksten electrischen Ströme vom Vagusstamme aus nicht mehr hemmend wirken. Bei Fröschen kommt es bei grossen Dosen gleich zur Lähmung ohne Vorhergehen ausgesprochener Reizungssymptome. Ob diese Lähmung auch das Centrum mit betrifft, lässt sich nicht entscheiden. Ich hoffe, dass ich damit die Ansicht von Ott, nach welcher der Vagus unbeeinflusst bleibt, für immer widerlegt habe. Vowinckel hat sich bereits ganz wie ich für eine centrale und periphere Vagusreizung ausgesprochen.

Vergleichen wir die Wirkungsweise unserer Gifte mit der der Digitalisgruppe, so finden wir zwar einige gemeinsame Momente, aber auch Vieles, was sie wesentlich in ihrer Wirkung auf das Herz von einander unterscheidet. So ist den beiden Giftgruppen die Pulsverlangsamung auf dem Wege der Vagusreizung und das Auftreten von peristaltischen Bewegungen am Herzen gemeinsam. Der Unterschied ihrer Wirkungsweise liegt besonders darin, dass die Mittel der Digitalisgruppe die Leistungsfähigkeit des Herzens stark erhöhen, indem sie die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels günstiger gestalten und schliesslich einen Herzstillstand in Systole hervorrufen, die Urechitespräparate dagegen die Leistungsfähigkeit des Herzens nicht nur nicht wesentlich erhöhen, sondern die Contractilität und Erregbarkeit des Herzmuskels schädigen und zu einem Herzstillstande in Mittelstellung führen. Wie wir aus den weiter unten folgenden Blutdruckversuchen ersehen werden, kann allerdings der Herabsetzung des Blutdruckes eine kurzdauernde Steigerung vorangehen, welche an die Steigerung bei den Stoffen der Digitalisgruppe erinnert.

Zur Constatirung der Unterschiede in der Wirkungsweise der Digitalis und der Urechitesgifte stellte ich ein Experiment an, bei dem einer Katze durch die Entfernung der vorderen Brustwand und des Herzbeutels das Herz einer directen Beobachtung zugänglich gemacht wurde. Ich war in der glücklichen Lage, die Wirkungsweise der beiden Giftgruppen genau beobachten zu können, da zu derselben Zeit, wo ich arbeitete, in unserem Institute von meinem Landsmann Dr. Openchowski entsprechende Versuche mit Helleboreïn und Digitaleïn angestellt wurden, und da Openchowski die Liebenswürdigkeit hatte, mir seine Experimente zu zeigen und mir bei der Anstellung meines Versuches zu helfen. Es zeigte sich, dass die Urechitesgifte ebenso wie die der Digitalisgruppe auch am Warmblüterherzen ausser einer Pulsverlangsamung auch Peristaltik und subendocardiale Blutaustritte hervorzurufen im Stande sind, dass aber bei beiden ein verschiedenes Verhalten der Coronargefässe vorliegt, und dass der linke Ventrikel bei den Urechitesgiften nicht so ausgesprochen systolisch wird als bei den Digitalissubstanzen. Die Ecchymosen unter dem Endocard entstehen bei beiden Giftgruppen schon beim Auftreten der Peristaltik.

4. Einwirkung auf den Blutdruck.

Es scheint mir angemessen, der genaueren Betrachtung der Blutdrucksphänomene die Versuchsprotocolle voraus zu schicken.

Im Allgemeinen wurden die Thiere aufgespannt und so vorbereitet, dass ich die Vena jugularis zur Injection mit einer Venencanüle versah, die Art. carotis derselben Seite mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung setzte und wenn nöthig die Vagi mit Fäden anschlang. Ausserdem wurden die Thiere tracheotomirt, damit sie bei vorkommendem Erbrechen nicht an der Athmung gehindert würden. Das Urechitglycosid wurde zur Injection frisch in Natriumcarbonat gelöst. Die Zahlen des zweiten Stabes bedeuten den Blutdruck in Millimetern Quecksilber. Urgl. = Urechitesglycosid in die Vene injicirt.

Versuch 20.

Hund 3770 g.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
4 h 6 m	140—160	130		Dyspnöe.
7 m	130—150			
8 m	140—150			
10 m	140—150			Athmung wird allmählig regelmässig.
12 m	140—150			
13 m	130—140			
14 m	140—150	140	24	
15 m	140—150			Injection I von 2 mg Urgl.
17 m	140—150			
18 m	140—160			Injection II von 2 mg Urgl.
19 m	150—160			
20 m	150—160			
21 m	150—160			
22 m	100—120	100		Erbrechen.
24 m	130—140			
25 m	140—160			
26 m	**140—160**			Injection III von 4 mg Urgl.
27 m	**180—200**	160	36	
29 m	180—200			
30 m	180—200			
31 m	160—190			
32 m	140—160			
33 m	140—150			
34 m	130—150			
36 m	110—120	100	50	
37 m	110—120			
39 m	90—100			
40 m	90—100			
42 m	80—90			
44 m	70—80			
45 m	60—70	100	50	Injection IV von 2 mg Urgl.
47 m	50—60			
48 m	50—60			
50 m	50—55			
52 m	50—55			
54 m	40—45			

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
4 h 55 m	40—45			
56 m	40—45	90	34	
58 m	40—45			
5 h 2 m	40—45			
4 m	40—45			
7 m	40—45			
9 m	40—45	80		
11 m	40—45			
13 m	40—45			
15 m	40—45	76	34	
19 m	40—45			
23 m	40—45	80	40	
26 m	40—50			
31 m	40—50			
33 m	40—50			
35 m	40—50			
37 m	40—50	76	40	
39 m	40—50			
42 m	40—45			
44 m	36—40	80		
47 m	40—60	**26**		
48 m	40—60	**36**	36	
49 m	66—70	**50**		
52 m	40—50			
54 m	40—50	**150**	20	
56 m	40—0		0	Puls nicht mehr zu fühlen. Tod.

Section. Herz in Mittelstellung, rechts schlaffer, mit Blut gefüllt. Unter dem linken Endocard zahlreiche grosse Ecchymosen. Lungen blutreich. — Magen und Darm injicirt. Magenschleimhaut stellenweise geröthet. Die Schleimhaut des Dünndarms geschwellt, geröthet, ecchymosirt. Die Peyer'schen Plaques sehr stark geschwellt. Im Dickdarm, auf der Höhe der Falten, punktförmige Blutaustritte in die Submucosa. Nieren etwas hyperämisch. Blase leer.

Versuch 21.

Hund von 2780 g; beide Vagi angeschlungen.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	150—200	100	Dyspnöe.
2 m	180—190	104	
4 m	180—200		
6 m	180—200	96	
8 m	180—200	86	
10 m	180—200	86	
12 m	180—200	86	
13 m	180—200	86	Erfolgreiche Reizung des linken Vagus bei RA*) 20.
15 m	100		
16 m	**60**		

*) RA = Rollen-Abstand der primären Spirale des Du Bois-Reymond-schen Schlittenapparates von der secundären in Centimetern.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h 17 m	90—220	70	Injection I von 4 mg Urgl.
19 m	160—260	52	
21 m	170—200	68	Injection II von 4 mg Urgl.
23 m	160—200	72	
24 m	160—260	68	
25 m	160—280	68	
26 m	160—260		Brechbewegungen und fibrilläre Zuckungen.
27 m	160—240	60	
29 m	150—210	52	
30 m	140—200	50	
31 m	140—200	48	
33 m	120—180	50	
34 m	120—180	48	
35 m	120—180	52	
37 m	120—180	52	
39 m	120—180	50	Injection III von 4 mg Urgl.
40 m	120—180	48	
42 m	120—180	40	
43 m	140—200	84	
45 m	140—200	40	
47 m	200—240	88	
49 m	180—200	88	
51 m	160—170	120	
54 m	140—160	120	Erfolglose Reizung des linken Vagus bei RA 20.
55 m	140—150	120	
56 m	140—150	120	
57 m	140—150		
58 m	140—145	120	Erfolglose Reizung des rechten Vagus bei RA 10.
59 m	130—140	120	
1 h 1 m	120—140		Puls sehr schwach.
2 m	110—120		
3 m	100—140		
4 m	0		Ab und zu noch eine Respiration, dann Tod.

Section. Das Herz macht noch nach der Herausnahme schlagende Bewegungen. Unter dem linken Endocard Ecchymosen; Magen und Darmschleimhaut stark injicirt und geschwellt. Nieren hyperämisch.

Versuch 22.

Katze von 1700 g; Vagi angeschlungen.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 47 m	140—150	150	
48 m	140—160	150	
50 m	140—160	150	Injection I von 4 mg Urgl.
52 m	140—180	150	
53 m	120—140	100	Respiration noch fast wie zu Anfang.
54 m	120—140	90	
55 m	100—120	90	
56 m	110—120	90	
57 m	100—120	80	
58 m	100—120	70	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	100—120	70	
1 m	100—110	66	Puls nicht zu fühlen; beiderseits Vagotomie.
2 m	140—160	180	
3 m	140—160	180	
4 m	140—150	180	
6 m	180—200	180	Fibrilläre Zuckungen.
9 m	200—220	160	
10 m	160—180		Injection II von 4 mg Urgl.
11 m	140— 0		Krämpfe; Tod.

Section. Herz in Mittelstellung, ohne Blutaustritte. Blut noch flüssig. An den einzelnen Organen nichts Abnormes.

Versuch 23.

Katze von 4200 g.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
10 h 55 m	160—170	160	36	
56 m	160—170	160		
57 m	160—160	150	24	
58 m	160—170	144		
59 m	160—170	140		
11 h	160—170	140		Injection I von 2 mg Urgl.
1 m	170—180			
2 m	170—190	130	20	
3 m	170—180	130		
4 m	170—180	120		
5 m	160—180	120		
6 m	150—170	120		
7 m	150—160	124		Injection II von 2 mg Urgl.
9 m	160—170	130		
10 m	170—180	124		
11 m	180—190	120		
12 m	150—170	130		
13 m	150—160	120	36	
14 m	140—150	120	24	
15 m	140—150	116		Injection III von 2 mg Urgl.
17 m	160—170	108		
18 m	160—190	108	20	
19 m	180—200			
20 m	180—190	96		
21 m	150—160	100		
22 m	140—160	96	18	
23 m	130—140	96		
24 m	130—140	90		Injection IV von 2 mg Urgl.
26 m	130—150	84		
27 m	140—150	84		
28 m	170—180	80	40	
30 m	140—170	80		Fibrilläres Zucken.
31 m	120—140	68	24	
32 m	110—130	68		
33 m	100—130	66	20	

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen
11 h 34 m	100—110	60		
35 m	100—110			1 mg Atropin.
36 m	100—104	160		
37 m	90—96	160		Dyspnöe.
38 m	80—84	180		
39 m	76—80	180		Injection V von 3 mg von Urgl.
41 m	70—90	180		
42 m	70—75			
43 m	70—75	100		Puls schwach, unregelmässig.
44 m	70—75			
45 m	50—60			
46 m	40—46			Tod.
47 m	40—0		3	Respiration sehr tief.
48 m	0		0	Krämpfe. Puls sehr schwach.

Section. Herz in Mittelstellung. Blut flüssig. Unter dem linken Endocard Ecchymosen. Darm mässig injicirt. Darmschleimhaut stellenweise geröthet.

Versuch 24.

Hund von 13000 g. Beide Vagi angeschlungen; sonst wird das Thier wie gewöhnlich präparirt.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h	150—160	80	Dyspnöe.
1 m	150—160		
3 m	150—160	80	
4 m	140—160		
5 m	140—160		Die Dyspnöe legt sich.
6 m	140—160	80	Respirationsfrequenz 30.
7 m	160—180	120	Durchschneidung des rechten Vagus.
8 m	150—160		
10 m	160—180	180	Durchschneidung des linken Vagus.
12 m	200		Beide Vagusstümpfe erregbar bei 112 RA.
13 m	200	156	Injection I von 3 mg Urgl.
14 m	280		Respirationsfrequenz 24.
16 m	280	148	Injection II von 5 mg Urgl.
18 m	260	120	
20 m	250	120	Injection III von 3 mg Urgl.
21 m	220	104	
23 m	180—200	100	Vagi etwas reizbarer als zu Anfang.
25 m	180	184	Injection IV von 3 mg Urgl.
28 m	180	180	
30 m	180	180	
32 m	180	200	Erfolglose Reizung des Vagus bei RA 100.
34 m	150—160	200	
38 m	120—140		Erfolglose Reizung der beiden Vagi bei RA 60.
39 m	120—140		
40 m	120—140		
42 m	120—130	200	Injection V von 5 mg Urgl.
44 m	110—120		
46 m	240—250		Puls unregelmässig, schwach.
48 m	240—250		
50 m	120—140		
52 m	140— 0		Krämpfe. Tod.

Section. Das Herz in Mittelstellung, theils mit flüssigem, theils mit coagulirtem Blut gefüllt. Sowohl rechts wie links subendocordiale Ecchymosen. Lungen normal. — Magen und Darm stark injicirt. Magenschleimhaut dunkelroth. Darmschleimhaut besonders im Duodenum und im unteren Abschnitte des Colon stark injicirt und geschwellt. Einzelne stark hervortretende Peyer'schen Plaques. Nieren hyperämisch. An den anderen nichts Abnormes.

Im Allgemeinen bestätigten meine Versuche das von meinen Vorgängern Beobachtete, nämlich ein kurzdauerndes Ansteigen des Blutdruckes bei jedesmaliger Einverleibung einer neuen Giftdosis und sodann ein continuirliches Sinken desselben. Ott versucht das Ansteigen des Blutdruckes durch einen Krampf der Darmschlingen oder eine Einwirkung des Giftes auf das periphere vasomotorische System zu erklären. Diese Erklärung scheint mir nicht zutreffend nach dem, was ich bei meinen Versuchen mit der Durchströmung des peripheren Gefässsystems beobachtet habe. Ein Einfluss auf die peripheren Vasomotoren ist aus den im entsprechenden Capitel verzeichneten Versuchen nicht ersichtlich. Auch einen Krampf der Darmschlingen konnte ich trotz der sorgfältigsten Betrachtung der Därme niemals finden. Am ungezwungensten scheint mir folgende Deutung zu sein, die sich an die von Vowinckel gegebene anlehnt. Das in die Vene injicirte Gift übt einen Reiz auf den Herzmuskel aus, die Herzcontractionen werden dadurch kräftiger und der Blutdruck steigt. Um die Richtigkeit dieser Vermuthung zu prüfen, musste ein Versuch mit Ausschaltung des vasomotorischen Centrums gemacht werden. Bei einem kleinen curarisirten Hunde von 5 kg, dessen Trachea, Carotis und Jugularis präparirt und mit Canülen versehen waren, wurde das Halsmark in der Höhe des vierten Halswirbels durchschnitten und nun die Verbindung mit dem Kymographion hergestellt. Der äusserst niedrige Blutdruck (30—42 mm) hob sich nach Injectionen von je 3 mg des Glycosides zwei Mal um 60—108 % über die vorherige Höhe, um dann allerdings bis auf 10 mm abzusinken. Dieser Versuch zeigt, dass das Ansteigen des Blutdruckes nach Einführung der Urechitessubstanzen ins Blut nicht von einer Reizung des vasomotorischen Hauptcentrums in der Medulla oblongata abhängt, sondern nur vom Herzen selbst oder von den peripheren Vasomotoren resp. einer directen Reizung der Gefässwandungen bedingt sein kann. Da nun im nächsten Abschnitt gezeigt werden wird, dass die Gefässe isolirter Organe von dem Mittel unbeeinflusst bleiben, so muss die Blutdrucksteigerung auf eine kurzdauernde Reizung des Herzens selbst bezogen werden. Eine echt digitalinartige Beeinflussung des Herzmuskels dürfte aber nicht angenommen werden können, da 1. bei den Williams'schen Versuchen sich eine Steigerung der Leistungsfähigkeit des Herzens von Fröschen nicht nachweisen liess, während doch das Froschherz für die Digitalinwirkung das feinste Reagens ist, welches wir überhaupt kennen, und da 2. der oben erwähnte Versuch mit directer Inspection des Warmblüterherzens ebenfalls deutliche Unterschiede von der Digitalinwirkung bot. Genug, der nach neueren Untersuchungen in den Muskelfasern selbst gelegene motorische Apparat des Warmblüterherzens wird von

den Urechitessubstanzen gereizt und dann erst gelähmt, der motorische Apparat des Kaltblüterherzens dagegen gleich gelähmt. Einen ganz analogen Unterschied der Herzen beider Thierclassen haben wir schon oben (S. 149) kennen gelernt, wo wir sahen, dass der Vagus der Warmblüter erst gereizt und dann gelähmt wird, während bei Kaltblütern oft gleich die Lähmung eintritt.

Es handelte sich jetzt weiter darum zu entscheiden, wodurch die auf das Ansteigen des Blutdruckes folgende Blutdruckserniedrigung zu beziehen ist. Dass dieselbe zum Theil auf eine Abschwächung der Leistungsfähigkeit des Herzens zu beziehen ist, ist nach den obigen Erörterungen selbstverständlich. Ein genaues Studium aller angestellten Blutdrucksversuche machte jedoch den Verdacht rege, dass noch ein anderer Factor dabei mit im Spiele ist, da das Absinken schon zu einer Zeit eintritt, wo die Herzpulse noch als recht kräftig bezeichnet werden müssen. Da wir nun früher (S. 137) gesehen haben, dass bei den Urechitesvergiftungen eine Veränderung des Magendarmcanals ähnlich wie bei Arsen und anderen Schwermetallen eintritt, so lag die Vermuthung nahe, dass es sich hier wie bei den Metallvergiftungen um eine Splanchnicuslähmung handeln könne. Zur Entscheidung darüber diente der folgende Versuch.

Versuch 25.

Hund von 2550 g. Präparation von Jugularvene, Carotis und Trachea in der gewöhnlichen Weise. Thier leicht curarisirt; künstliche Ventilation. Urs. = Urechitsäure ins Blut.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
11 h 42 m	132—144	82	
44 m	134—146		
47 m	132—144	86	Injection I von 0,5 mg Urs.
48 m	140—148		Injection II von 1,0 mg Urs.
50 m	150—160		
51 m	150—158		
53 m	160—170	94	
54 m	169—170	100	
55 m	160—170		
56 m	150—160		
57 m	150—160	88	
58 m	150—160		Injection III von 0,5 mg Urs.
59 m	150—160		
12 h	160—170		
1 m	160—170		
2 m	150—160	90	Injection IV von 1,0 mg Urs.
3 m	150—160		
4 m	140—150		
6 m	140—150		
10 m	140—150	80	
15 m	140—150		
20 m	140—150		
23 m	136—148		Injection V von 0,5 mg Urs.
24 m	130—140	80	
25 m	130—140	80	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen
12 h 27 m	130—140		
28 m	80—120	72	Injection VI von 0,5 mg Urs.
29 m	80—120	60	
30 m	80—120		
31 m	90—120		
32 m	90—110	60	
35 m	80—106		Freilegung des Splanchnicus in der Brusthöhle.
40 m	80—100		
48 m	80—90		Reizung des Splanchnicus bei RA 100 ohne Erfolg.
49 m	80—90	58	
50 m	80—90		Mehrfache Reizung des Splanchnicus bei RA 40 ohne Erfolg.
	80—90		
51 m	80—90		
52 m	80—90	122	
53 m	80—90		Reizung bei RA 0 ohne Erfolg bei eröffneter Bauchhöhle.
	80—90		
54 m	80—90		
55 m	60—10		Herzperistaltik.
56 m	0	0	Thier stirbt.

Section. Magendarmschleimhaut in hohem Grade geröthet und geschwollen. Unter dem Endocard des linken Ventrikels Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass in der That das Absinken des Blutdruckes bei der Urechitesvergiftung nicht lediglich auf eine Schwächung des Herzens bezogen werden darf, sondern dass gleichzeitig der Splanchnicus, d. h. der vasomotorische Nerv der Darmgefässe seinen Tonus verliert, so dass starke Reizung desselben weder eine Steigerung des Blutdruckes noch ein Abblassen der entzündlich gerötheten Därme zur Folge hat. Diese Splanchnicuslähmung tritt schon vor der Vaguslähmung ein, kann also nicht als agonales Symptom gedeutet werden.

Wir haben das Ergebniss der nachstehenden Versuche schon vorwegnehmen müssen, um die Blutdrucksverhältnisse verständlich zu machen, müssen aber jetzt die Einzelheiten dazu nachtragen.

Das anfängliche Steigen und spätere Sinken des Blutdruckes könnten zu der Annahme Veranlassung geben, dass vielleicht die Ursache dafür im peripheren Gefässsystem zu suchen sei. Um mir über diesen Punkt Klarheit zu verschaffen, wandte ich die beiden von Kobert[1]) und Thomson[2]) angegebenen Methoden an, nämlich die Durchströmung des Froschkörpers und einzelner überlebender Warmblüterorgane.

a) Zu meinen Froschdurchströmungen benutzte ich den von Thomson in seiner Arbeit genau beschriebenen und abgebildeten

[1]) Kobert, Ueber Beeinflussung der peripherischen Gefässe durch pharmakologische Agentien. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 22, p. 77.

[2]) Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharm. Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

Apparat, und als Durchströmungsflüssigkeit eine Mischung von 800 Th. einer 0,75 %igen Kochsalzlösung und 200 Th. der Sidney-Ringerschen Lösung, deren Zusammensetzung Thomson angibt. Die Frösche wurden theils curarisirt, theils wurde ihnen das Centralnervensystem mit einem glühenden Drahte zerstört. Meine ersten Versuche, die ich mit dem in Natriumcarbonat gelösten Glycosid anstellte, ergaben eine deutliche Verengerung der Gefässe; doch bald überzeugte ich mich, dass diese Verengerung lediglich durch den Alkaligehalt bedingt ist, durch welchen wahrscheinlich eine Quellung der Gefässintima mit consecutiver rein mechanischer Beeinträchtigung der Ausflussmenge zu Stande kommt. Im Einklang damit stand, dass sowohl die Urechitsäure als auch das Urechitin, sobald beide in Alkohol gelöst der Durchströmungsflüssigkeit hinzugefügt wurde, keinen Einfluss auf die peripheren Gefässe auszuüben im Stande waren. Alkohol hat nämlich, wie Kobert[1]) fand und wie Willenz[2]) bestätigte, in kleinen Dosen merkwürdiger Weise keinen Einfluss auf die Breite des Blutstromes überlebender Organe. Von den recht zahlreichen Versuchen genüge es den nachfolgenden anzuführen.

Versuch 26.

Einer Temporaria wird durch einen Scheerenschnitt ganz hoch oben die Medulla durchtrennt und das Rückenmark so wie das Gehirn durch Einbohren eines glühenden Drahtes zerstört. Jetzt wird ein Herzfenster mit Schonung der Armgefässe angelegt und eine feine Glaskanüle durch den geöffneten Ventrikel hindurch in den Bulbus Aortarum eingeführt und eingebunden. Durch einen Schnitt werden die Vorhöfe weit geöffnet. Der Frosch wird lose auf dem Froschbrettchen befestigt, dieses schräg in einen Glastrichter gestellt und die vorher gefüllte Herzkanüle unter Vermeidung von Lufteintritt mit dem Röhrensystem des Apparates in Verbindung gesetzt. Die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Ausflussmengen (Q.) sind in Cubikcentimetern pro Minute zu verstehen.

T.	Q.	Es strömt durch
4 h 22 m — 26 m	je 5,5—6	Normale Flüssigkeit.
4 h 27 m — 32 m	je 5,5	Urechitsäure 1 : 50000.
4 h 33 m — 36 m	je 6—6,5	Normale Flüssigkeit.
4 h 37 m — 41 m	je 5—6,5	Urechitsäure 1 : 25000.
4 h 42 m — 44 m	je 6	Normale Flüssigkeit.
4 h 45 m — 48 m	je 6	Urechitsäure 1 : 12500.
4 h 49 m — 51 m	je 5,5—6	Normale Flüssigkeit.
4 h 52 m — 57 m	je 6—6,5	Urechitsäure 1 : 1300.
4 h 58 m — h	je 6	Normale Flüssigkeit.
5 h 1 m — 10 m	je 6—6,5	Urechitsäure 1 : 306.

1) Kobert, l. c.
2) G. Willenz, Zur pharmak. experim. Untersuchung des Naphtols und der β-Oxynaphtolsäure. Therap. Monatshefte Bd. 2, p. 70 und 117.

An Fröschen mit nicht zerstörtem Nervensystem war das Ergebniss ein ganz ähnliches, womit bewiesen ist, dass unsere zwei Gifte auf die Frosch-Gefässe an sich weder einen erweiternden noch einen verengernden Einfluss ausüben.

b) Da es Substanzen gibt, welche auf die Froschgefässe ohne deutliche Einwirkung sind, und dennoch die Warmblütergefässe beeinflussen, so war ich genöthigt, auch Experimente an isolirten Organen von Warmblütern anzustellen.

Zu diesen Versuchen benutzte ich den von Kobert und Thomson angegebenen Apparat und als Organ Kalbsnieren, die von frischgeschlachteten Thieren noch warm gebracht und sogleich verwendet wurden. Als Durchströmungsflüssigkeit diente das defibrinirte Blut desselben Thieres. Es würde mich zu weit führen, die Technik und den Apparat bis ins Detail zu beschreiben, darum verweise ich den Leser auf die entsprechenden Arbeiten von Kobert und Thomson, bei welchem letzteren einer genauen Beschreibung auch eine Abbildung hinzugefügt ist. Der viel complicirtere Apparat, welcher neuerdings in Strassburg zu solchen Durchströmungen angewandt wird, war zu der Zeit, wo ich arbeitete, noch nicht erfunden.

Auch bei diesen Experimenten verfiel ich anfangs bei Benutzung alkalischer Giftlösungen in denselben Irrthum wie bei den Froschdurchströmungen und überzeugte mich erst bei Anwendung der alkoholischen Urechitsäurelösung, dass die Urechitespräparate auch auf die peripheren Gefässe der Warmblüter keinen Einfluss haben. Von den Versuchen darüber genügt es den folgenden anzuführen.

Versuch 27.

Ganz frische Kalbsniere.

T	Q.	Es strömt durch
3 h 46 m	11	Normales Blut.
47 m	11	
48 m	12	
49 m	14	
50 m	12	
51 m	13	
52 m	14	
53 m	13	
54 m	11	
55 m	12	
3 h 56 m	11	Urechitsäure 1 : 10000 Blut.
57 m	10	
58 m	12	
59 m	12	
4 h	11	
4 h 1 m	12	Normales Blut.
2 m	13	
3 m	12	

T.	Q.	Es strömt durch
4 h 4 m	11	
5 m	11	
4 h 6 m	10	Urechitsäure 1 : 5000 Blut.
7 m	8	
8 m	10	
9 m	12	
10 m	11	
4 h 11 m	10	Normales Blut.
12 m	11	
13 m	9	
14 m	9	
15 m	8	
4 h 16 m	8	Urechitsäure 1 : 1000 Blut.
17 m	7	
18 m	8	
19 m	7	
20 m	7	
4 h 21 m	8	Normales Blut.
22 m	7	
23 m	6	
24 m	5	Das Organ stirbt ab.
25 m	3	
26 m	4	

Das Steigen des Blutdrucks bei der Urechitesvergiftung ist also in der That, wie schon S. 160 angeführt wurde, von den peripheren Vasomotoren der Niere und wohl auch der meisten andern Organe unabhängig, das Sinken aber beruht ausser auf Herzschwäche auch auf Splanchnicuslähmung.

6. Einwirkung auf das Nervensystem.

Obwohl wir im Vorhergehenden schon mehrfach nervöser Symptome Erwähnung gethan haben, ist es wünschenswerth, diese hier nochmals zusammenzustellen und zu ergänzen.

a) Centralnervensystem.

Ob die Urechitespräparate einen Einfluss auf das Centralnervensystem ausüben, können wir nur aus den Thierexperimenten erschliessen, denn Krankengeschichten durch Urechites vergifteter Menschen liegen nicht vor. In dem einzigen Falle, wo Ott experimenti causa einem Menschen sein Fluidextract der Urechites eingab, traten nur

Schwindel und Benommenheit im geringen Grade auf. Das Mittel wurde aber natürlich gleich ausgesetzt.

1. Gehirn. Bei Thieren treten nach meinen Versuchen stets Incoordination und Benommenheit, Schläfrigkeit und Apathie zu Tage, die eine Parese der Grosshirnhemisphären voraussetzen lassen. Von einer vorausgehenden Reizung derselben ist nichts zu bemerken. Krämpfe treten nur im terminalen Stadium auf und sind durch Erstickung bedingt. In der Medulla oblongata lässt sich eine Reizung des Vaguskernes bei Warmblütern annehmen. Die oft auftretende Dyspnöe dürfte durch directe Reizung des Athmungscentrums, manchmal auch durch erhöhte Venosität des Blutes bedingt sein; Lähmung des Athmungscentrums erfolgt erst nach dem Herzstillstand. Das vasomotorische Centrum wird nicht gereizt, es sei denn, dass auch hier der in einzelnen Fällen stark erhöhte Kohlensäuregehalt des Blutes eine Reizung mit gleich nachfolgender Lähmung desselben hervorruft, doch ist dies eine Terminalerscheinung. Das Brechcentrum wird direct durch Urechites beeinflusst, wie wir im Kapitel „über die Beeinflussung des Intestinaltractus“ sehen werden.

2. Das Rückenmark wird bei Fröschen relativ früh beeinflusst; es tritt eine deutliche Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zu Tage, wie aus folgendem Experiment ersichtlich ist.

Versuch 28.

Zwei grossen Fröschen von gleichem Gewicht wird an einem Tage durch einen Scheerenschnitt unter Vermeidung von Blutung das Gehirn vom Rückenmark getrennt. Nach 24 Stunden haben sich beide erholt. Jetzt bekommt der eine 0,4 mg Urechitglycosid subcutan, der andere dient zur Controle. Als Reiz wird eine verdünnte Schwefelsäure gebraucht, in welche die Hinterbeine eingetaucht werden, bis eine Zuckung erfolgt. Sodann wird der Frosch in reines Wasser eingetaucht und abgespült.

	Vergifteter Frosch	Control-Frosch
2 h 40 m	Reflex vor der Vergiftung in 3 Secunden.	Reflex in 3 Secunden.
45 m	Injection von 0,4 mg Urgl.	
3 h	Fibrilläre Zuckungen.	„ „ 3 „
5 m	Reflex in 7 Secunden.	„ „ 3 „
15 m	„ „ 7 „	
25 m	„ „ 60 „	„ „ 3 „
30 m	Erst bei Betupfung mit officineller Schwefelsäure erfolgt ein träger Reflex.	„ „ 3 „
45 m	Kein Reflex mehr, selbst nicht bei Anwendung der concentrirten Schwefelsäure. Herz schlägt aber noch.	„ „ 3 „

Dieser Versuch in Verbindung mit den Versuchen 1—3 zeigt, dass die Reflexe bei unserer Vergiftung ausnahmslos stark herabgehen und zwar unabhängig vom Gehirn. Da eine cocaïnartige Wirkung auf die Enden der sensibeln Nerven an der

Zunge und am Katzenauge nicht nachgewiesen werden konnte, muss es sich um centrale Herabsetzung der Reflexthätigkeit im Rückenmark handeln. Mit Rücksicht darauf liess sich nun ausnahmslos noch Folgendes constatiren. Wurde nämlich bei einem Reflexfrosche vor der Vergiftung mit unsern Substanzen die eine hintere Extremität mit Ausnahme des Ischiadicus unterbunden, derselbe durchschnitten und nach der Vergiftung sein centraler Stumpf mittels eines Inductionsstromes gereizt, so trat in einem gewissen Stadium auch bei den stärksten Strömen keine Abwehrbewegung oder Zuckung im anderen Beine auf, obwohl zu dieser Zeit sich durch Reizung der Rückenmarks durch die Rückenhaut hindurch mit mittelstarken Strömen noch kräftige Zuckungen in der vergifteten hinteren Extremität hervorrufen liessen. Dies Verhalten spricht für eine aufgehobene resp. herabgesetzte Querleitung des Rückenmarks bei noch erhaltener Längsleitung, wodurch die herabgesetzte Reflexerregbarkeit genügend erklärt ist.

Ott nimmt, weil er weder eine Lähmung der motorischen noch der sensiblen Nerven fand und die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit auch bei decapitirten Fröschen eintreten sah, eine Lähmung der sensiblen Spinalganglien an. Meiner Ansicht nach lässt sich aus meinen und seinen Experimenten nur auf aufgehobene Querleitung schliessen. O[...] es sich dabei um eine Anhäufung von Widerständen in den Leitu[...] bahnen des Rückenmarks in dieser Richtung oder um eine Pare[...] Ganglien handelt, ist schwer zu entscheiden.

Bei Warmblütern konnte ich nur im terminalen St[...]
Erlöschen der Reflexe constatiren. Bei Katzen, denen i[...]
mark durchtrennte, machte es auf den ersten Blick d[...]
ob es zu einer Reizung und Erhöhung der Refle[...]
Rückenmarks durch das Gift komme, da die unter[...]
liegenden Theile spontane Bewegungen ausführten, [...]
Umstand freilich auch auf den durch Blutung und [...]
gerufenen Reiz zurückzuführen sein. Andernfalls [...]
beim Vagus und bei der Herzmusculatur darum han[...]
blütern der am Frosch sofort auftretenden Lähmu[...]
hergeht.

b) Peripheres Nervensystem.

Sowohl bei Kalt- als auch bei Warmblü[...]
fluss auf die sensiblen peripheren Nerv[...]
gültig, ob die Vergiftung eine allgemeine ode[...]
wenn im terminalen Stadium die Reflexe erl[...]
Thi[...]ht, doch muss sich dies, wie scho[...]
cen[...]ung erklären.

[...]torischen Nerven liess[...]
noch [...]er Applicationsweise unse[...]
wie a[...] hervorgeht. Durch d[...]
glycosid[...] Zeit liegenden Fro[...]
gleicher R[...]ostarke Zuckunge[...]
wie durch [...]nes in physiolog[...]
liegenden C[...] Ebensowenig [...]
der zu einer [...]rlichen Rei[...]

Schwindel und Benommenheit im geringen Grade auf. Das Mittel wurde aber natürlich gleich ausgesetzt.

1. Gehirn. Bei Thieren treten nach meinen Versuchen stets Incoordination und Benommenheit, Schläfrigkeit und Apathie zu Tage, die eine Parese der Grosshirnhemisphären voraussetzen lassen. Von einer vorausgehenden Reizung derselben ist nichts zu bemerken. Krämpfe treten nur im terminalen Stadium auf und sind durch Erstickung bedingt. In der Medulla oblongata lässt sich eine Reizung des Vaguskernes bei Warmblütern annehmen. Die oft auftretende Dyspnöe dürfte durch directe Reizung des Athmungscentrums, manchmal auch durch erhöhte Venosität des Blutes bedingt sein; Lähmung des Athmungscentrums erfolgt erst nach dem Herzstillstand. Das vasomotorische Centrum wird nicht gereizt, es sei denn, dass auch hier der in einzelnen Fällen stark erhöhte Kohlensäuregehalt des Blutes eine Reizung mit gleich nachfolgender Lähmung desselben hervorruft, doch ist dies eine Terminalerscheinung. Das Brechcentrum wird direct durch Urechites beeinflusst, wie wir im Kapitel „über die Beeinflussung des Intestinaltractus“ sehen werden.

2. Das Rückenmark wird bei Fröschen relativ früh beeinflusst; es tritt eine deutliche Herabsetzung der Reflexerregbarkeit zu Tage, wie aus folgendem Experiment ersichtlich ist.

Versuch 28.

Zwei grossen Fröschen von gleichem Gewicht wird an einem Tage durch einen Scheerenschnitt unter Vermeidung von Blutung das Gehirn vom Rückenmark getrennt. Nach 24 Stunden haben sich beide erholt. Jetzt bekommt der eine 0,4 mg Urechitglycosid subcutan, der andere dient zur Controle. Als Reiz wird eine verdünnte Schwefelsäure gebraucht, in welche die Hinterbeine eingetaucht werden, bis eine Zuckung erfolgt. Sodann wird der Frosch in reines Wasser eingetaucht und abgespült.

	Vergifteter Frosch	Control-Frosch
2 h 40 m	Reflex vor der Vergiftung in 3 Secunden.	Reflex in 3 Secunden.
45 m	Injection von 0,4 mg Urgl.	
3 h	Fibrilläre Zuckungen.	„ „ 3 „
5 m	Reflex in 7 Secunden.	„ „ 3 „
15 m	„ „ 7 „	
25 m	„ „ 60 „	„ „ 3 „
30 m	Erst bei Betupfung mit officineller Schwefelsäure erfolgt ein träger Reflex.	„ „ 3 „
45 m	Kein Reflex mehr, selbst nicht bei Anwendung der concentrirten Schwefelsäure. Herz schlägt aber noch.	„ „ 3 „

Dieser Versuch in Verbindung mit den Versuchen 1—3 zeigt, dass die Reflexe bei unserer Vergiftung ausnahmslos stark herabgehen und zwar unabhängig vom Gehirn. Da eine cocaïnartige Wirkung auf die Enden der sensibeln Nerven an der

Zunge und am Katzenauge nicht nachgewiesen werden konnte, muss es sich um centrale Herabsetzung der Reflexthätigkeit im Rückenmark handeln. Mit Rücksicht darauf liess sich nun ausnahmslos noch Folgendes constatiren. Wurde nämlich bei einem Reflexfrosche vor der Vergiftung mit unsern Substanzen die eine hintere Extremität mit Ausnahme des Ischiadicus unterbunden, derselbe durchschnitten und nach der Vergiftung sein centraler Stumpf mittels eines Inductionsstromes gereizt, so trat in einem gewissen Stadium auch bei den stärksten Strömen keine Abwehrbewegung oder Zuckung im anderen Beine auf, obwohl zu dieser Zeit sich durch Reizung der Rückenmarks durch die Rückenhaut hindurch mit mittelstarken Strömen noch kräftige Zuckungen in der vergifteten hinteren Extremität hervorrufen liessen. Dies Verhalten spricht für eine aufgehobene resp. herabgesetzte Querleitung des Rückenmarks bei noch erhaltener Längsleitung, wodurch die herabgesetzte Reflexerregbarkeit genügend erklärt ist.

Ott nimmt, weil er weder eine Lähmung der motorischen noch der sensiblen Nerven fand und die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit auch bei decapitirten Fröschen eintreten sah, eine Lähmung der sensiblen Spinalganglien an. Meiner Ansicht nach lässt sich aus meinen und seinen Experimenten nur auf aufgehobene Querleitung schliessen. Ob es sich dabei um eine Anhäufung von Widerständen in den Leitungsbahnen des Rückenmarks in dieser Richtung oder um eine Parese der Ganglien handelt, ist schwer zu entscheiden.

Bei Warmblütern konnte ich nur im terminalen Stadium ein Erlöschen der Reflexe constatiren. Bei Katzen, denen ich das Rückenmark durchtrennte, machte es auf den ersten Blick den Eindruck, als ob es zu einer Reizung und Erhöhung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks durch das Gift komme, da die unterhalb des Schnittes liegenden Theile spontane Bewegungen ausführten, doch könnte dieser Umstand freilich auch auf den durch Blutung und das Trauma hervorgerufenen Reiz zurückzuführen sein. Andernfalls würde es sich wie beim Vagus und bei der Herzmusculatur darum handeln, dass bei Warmblütern der am Frosch sofort auftretenden Lähmung eine Reizung vorhergeht.

b) Peripheres Nervensystem.

Sowohl bei Kalt- als auch bei Warmblütern liess sich kein Einfluss auf die sensiblen peripheren Nerven constatiren, gleichgültig, ob die Vergiftung eine allgemeine oder eine locale war. Nur wenn im terminalen Stadium die Reflexe erloschen sind, reagiren die Thiere nicht, doch muss sich dies, wie schon erörtert ist, durch eine centrale Lähmung erklären.

Auf die motorischen Nerven liess sich weder bei indirecter noch auch bei directer Applicationsweise unserer Gifte ein Einfluss finden, wie aus Folgendem hervorgeht. Durch die Reizung des in Urechitglycosidlösung längere Zeit liegenden Froschischiadicus lassen sich bei gleicher Reizstärke ebensostarke Zuckungen des Unterschenkels erzielen wie durch die Reizung eines in physiologischer Chlornatriumsodalösung liegenden Controllnerven. Ebensowenig lässt sich ein Unterschied in der zu einer Zuckung erforderlichen Reizgrösse constatiren, wenn man

bei einem Frosche die Ischiadici freilegt und den einen Oberschenkel vor der Vergiftung abbindet.

Ich habe nur noch ein hierher gehöriges Symptom zu erwähnen, das von meinen Vorgängern eine verschiedene Deutung erfahren hat, ich meine die sehr häufig auftretenden fibrillären Muskelzuckungen. Ott führt sie auf eine centrale Ursache zurück, weil er sie bei decapitirten Fröschen ausbleiben sah; Vowinckel nimmt eine Reizung der Endigungen der motorischen Nerven an. Nach meinen Beobachtungen muss ich Vowinckel beipflichten. Bei Fröschen tritt übrigens dies Symptom überhaupt sehr inconstant auf. Bei Warmblütern dagegen fehlt es nie, und selbst bei denjenigen, wo das Rückenmark durchschnitten wurde, ist es auch unterhalb des Schnittes zu beobachten. Bei vor der Vergiftung stark curarisirten Thieren treten die fibrillären Muskelzuckungen nicht auf, und lassen sich bei durch Urechites vergifteten nicht curarisirten durch Curare beschwichtigen. Am wahrscheinlichsten handelt es sich also bei unsern Giften um eine Reizung derjenigen peripheren Nervenabschnitte, die durch Curare gelähmt werden.

7. Einwirkung auf den Muskel.

Bei der groben Untersuchungsmethode, bei der man den einen ausgeschnittenen curarisirten Gastrocnemius des Frosches in Giftlösung, den andern in physiolog. Kochsalzlösung legt und die zu einer Zuckung erforderliche Reizstärke am Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparate abliest, habe ich keine Beeinflussung der Erregbarkeit der Muskelsubstanz durch unsere Gifte finden können. Selbst noch nach einer Stunde waren die beiden Muskel in gleichem Grade erregbar. Dieses Factum, das scheinbar mit dem bekannten Harnack'schen Satze, dass alle Brechmittel die Leistungsfähigkeit der Muskeln herabsetzen, im Widerspruche steht, würde sich wahrscheinlich anders gestalten, wenn man zur Untersuchung der Muskelarbeit eine feinere Methode benutzen würde. So gelang es Prof. Kobert[1]) für einige Brechmittel, die bei grober Untersuchung keine Beeinflussung der Muskelarbeit constatiren liessen, bei Anwendung des Tiegel'schen Apparates und des Rosenthal'schen Froschcarousseels, eine solche deutlich zu ermitteln. Die Unterlassung dieser Experimente meinerseits wird Niemanden befremden, der aus der Kobert'schen Arbeit weiss, mit wie grossen Schwierigkeiten man bei der Anstellung solcher Untersuchungen zu kämpfen hat. Mir kam es hier nur darauf an, nochmals darzuthun, dass das oben erwähnte fibrilläre Muskelzucken nicht auf einer Reizung der Muskelsubstanz beruht, sondern nervösen Ursprungs ist.

---

[1]) Kobert, Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie Bd. 15, p. 22.

8. Einwirkung auf den Intestinaltractus.

Schon bei Betrachtung der äusseren Vergiftungserscheinungen fanden wir viele Symptome, die für eine hochgradige Betheiligung des Intestinaltractus sprechen. So in erster Linie das Erbrechen, das constant auftritt und ganz unabhängig von der Applicationsweise unserer Gifte ist, und der Durchfall.

a) Um die Art und Weise, wie die Urechitespräparate den Brechact hervorrufen, zu analysiren, stellte ich einige Versuche an, deren Protokolle hier folgen sollen. Es handelte sich vor Allem zu ermitteln, ob unsere Gifte durch Reizung der Magenschleimhaut auf den Bahnen des Vagus reflectorisch oder direct das Brechcentrum reizen. In beiden Fällen verläuft der Impuls vermuthlich durch das Rückenmark und durch den Grenzstrang zum Magen, um den Brechmechanismus hervorzurufen, wie es Knaut[1]) für Apomorphin und Lobelin gefunden hat.

Versuch 30.

Katze von 2050 g.

12 h. 10 m. Bilaterale Vagotomie.
13 m. 4 mg Urechitsäure subcutan.
18 m. Katze sehr unruhig, dyspnoisch, beleckt sich.
26 m. Erbrechen. Unruhe.
39 m. Salivation. Fibrilläre Zuckungen.
40 m. Brechbewegungen, wenn auch ohne Erfolg.

Dieser Versuch, der keineswegs allein steht, zeigt, dass die doppelseitige Durchschneidung des Vagosympathicus bei Katzen den Eintritt des Erbrecheus nach Urechitesvergiftung nicht zu verhindern im Stande ist. Damit ist bewiesen, dass unsere Substanzen centrale Brechmittel sind. Dazu stimmt, dass bei nicht vagotomirten Thieren das Erbrechen nach subcutaner und intravenöser Injection von Urechitespräparaten eben so prompt eintritt als nach Einführung in den Magen.

Es galt jetzt nur noch festzustellen, ob Durchschneidung des Rückenmarkes oberhalb des vierten Brustwirbels wie bei Apomorphin und Lobelin das Erbrechen so gut wie ganz aufhebt.

Versuch 31.

Einer Katze von 2000 g wird in der Narcose das Rückenmark in der Höhe des zweiten Brustwirbels kunstgerecht durchschnitten, der Wirbelcanal tamponirt und die Weichtheilwunde verschlossen.

5 h. 40 m. Operation.
6 h. 15 m. Katze vollständig von der Narcose erholt; die hinteren Extremitäten sind gelähmt. Sie bekommt 50 ccm Milch per Schlundsonde.
16 m. Injection von 5 mg Urechitsäure subcutan.

---

[1]) A. v. Knaut, Innervation des Magens Seitens des Rückenmarks in Hinsicht auf den Brechact. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

6 h. 20 m. Katze wäscht sich.
30 m. Zuckende Spontanbewegungen der bis dahin gelähmten hinteren Extremitäten.
7 h. 15 m. Katze schluckt. Salivation, einzelne fibrilläre Zuckungen.
30 m. Injection von 20 mg Urechitsäure.
37 m. Katze wäscht sich. Zuckungen im ganzen Körper.
50 m. Defäcation, starke Salivation. Katze versucht sich mit den Vorderbeinen fortzuschleppen.
8 h. 10 m. Respiration oberflächlich, 34 pro Minute.
20 m. Herzschlag sehr verlangsamt. Katze unruhig, wirft sich umher. Pupillen dilatirt.
24 m. Krämpfe. Tod.

Section. Das Rückenmark vollständig durchtrennt. Unter dem linken Endocard Ecchymosen. Magen und Darm wenig verändert.

Versuch 32.

Katze von 2050 g, wie oben präparirt.

10 h. 15 m. Operation: Rückenmarkdurchschneidung zwischen dem 2. und 3. Brustwirbel.
50 m. 50 ccm Milch per Schlundsonde. Hinterthier ganz gelähmt.
11 h. Injection von 8 mg Urechitsäure subcutan.
13 m. Katze beleckt sich.
18 m. Pupillen mittelweit. Katze wäscht sich.
25 m. Erhöhte Reflexe in den gelähmten hinteren Extremitäten; einzelne fibrilläre Zuckungen daselbst.
31 m. Katze sehr unruhig. Salivation.
38 m. Einige Brechbewegungen, aber ohne Erfolg.
45 m. Unruhe. Fibrilläre Zuckungen.
57 m. Defäcation.
12 h. 13 m. Tod unter Krämpfen.

Section. Das Rückenmark vollständig durchschnitten. An den einzelnen Organen keine deutliche Veränderung zu bemerken.

Versuch 33.

Katze von 3100 g.

11 h. 30 m. Rückenmarkdurchschneidung in der Gegend des 2. und 3. Brustwirbels.
12 h. 40 m. 50 ccm Milch per Schlundsonde.
46 m. 3 mg Urechitsäure subcutan.
3 h. 15 m. Kein Erbrechen bis jetzt, ja nicht einmal Versuche dazu.
15 m. 30 ccm Decoct aus Urechiteskraut (1 : 100) per Schlundsonde.
22 m. Dyspnöe. Tod unter Krämpfen, ohne dass Erbrechen aufgetreten wäre.

Section. Das Rückenmark vollständig durchtrennt. Bei der Herausnahme zuckt das Herz noch; Magen und Darm wenig injicirt.

Diese Versuche genügen, um zu zeigen, dass bei Durchtrennung des Rückenmarks zwischen zweitem und drittem Brustwirbel das Erbrechen nach subcutaner Injection unserer Gifte nicht zu Stande kommt; höchstens kommen vereinzelte unvollkommene Brechbewegungen vor. Damit ist bewiesen, dass die Bahn, auf welcher der Brechreiz vom Centrum zum Magen verläuft, bei den Urechites-

substanzen wie bei Apomorphin und Lobelin durch das obere Brustmark verläuft.

Nebenbei haben unsere Versuche noch gezeigt, dass der Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, von welcher S. 166 die Rede war, bei Warmblütern wahrscheinlich eine Reizung des Rückenmarks vorhergeht, welche zu gesteigerter Reflexerregbarkeit, ja zu spontanen Zuckungen führen kann. Bei Kaltblütern tritt wie in zwei anderen Beziehungen (vergl. S. 166) auch hier gleich das Depressionsstadium auf ohne vorhergehende Excitation.

Gehen wir nun noch auf die den Magendarmcanal betreffenden Versuche meiner Vorgänger kurz ein.

Da bei Vergiftung mit Urechites constant eine Vagusreizung zu Stande kommt, so nahm Vowinckel an, dass vielleicht das Erbrechen durch eine Reizung der Endigungen des Magenvagus und dadurch bedingte reflectorische Erregung des Brechcentrums zu erklären sei. Um darüber ins Klare zu kommen, injicirte er einem Thiere, das er mit Urechites vergiftet hatte, Atropin, um die Vagusenden zu lähmen. Das Thier erbrach nichtsdestoweniger. Dies stimmt zu meinen Versuchen und ergibt aufs Neue, dass die Urechitespräparate zu den sogen. centralwirkenden Brechmitteln zu zählen sind. Die unvollkommenen Brechbewegungen in Versuch 33 sprechen nicht dagegen, erstens weil sie ganz schwach und erfolglos blieben, zweitens weil sie so spät nach der Injection auftraten. Es mag sein, dass durch unsere Gifte nach längerer Zeit auch in dem vom Centrum getrennten Magen Brechbewegungen ausgelöst werden können; dies geschieht aber ebenso manchmal auch durch Apomorphin.

b) Zur Lösung der Frage, welchen Einfluss die Urechitespräparate auf die Darmbewegungen haben, nahm ich folgende Experimente vor.

Versuch 34.

Katze von 2000 g, tracheotomirt; die Jugular-Vene freigelegt, mit einer Venenkanüle versehen. Curareinjection, künstliche Athmung. Durch einen Schnitt von der Symphyse bis zum Processut xiphoideus in der Linea alba werden die Darmschlingen sichtbar gemacht und das Thier sofort in einen mit Glasplatten bedeckten auf 38—39° C. erwärmten doppelwandigen feuchten Wärmekasten gebracht. Magen fast leer.

12 h. 31 m. Darm liegt in Ruhe seit 10 Minuten.
32 m. 2 mg Urechitsäure intravenös.
39 m. Darm ist in Ruhe geblieben; Magen zeigt Antiperistaltik.
45 m. Starke Pulsation der Darmgefässe; Darm liegt im Uebrigen ruhig. Katze bewegt sich. Neues Curare.
50 m. Tod. Darm in Ruhe, fängt aber postmortal an sich stark zu bewegen.
Section: Nichts Abnormes zu finden.

Versuch 35.

Hund von 3500 g, ebenso wie die Katze des vorigen Versuches präparirt. Thier nüchtern.
11 h. 39 m. Darm in Ruhe seit längerer Zeit.

40 m. 2 mg Urechitglycosid. } Magen nicht sichtbar;
50 m. 4 mg Urechitglycosid. } Därme liegen ruhig.
56 m. Pulsation der Arterien; Puls enorm verlangsamt.
12 h. 6 m. 4 mg Urechitglycosid.
11 m. Stärkste Pulsverlangsamung; pro Minute nur 24 Pulse. Langsame Darmbewegungen treten auf.
12 m. 10 mg Atropin in die Halsvene.
13 m. Aufhören der Darmbewegung. Puls 150.
14 m. Darmruhe.
19 m. 4 mg Urechitglycosid in Blut.
20 m. Darmbewegung langsam und schwach.
22 m. Puls 120.
28 m. Puls nicht mehr zu fühlen.
35 m. Tod.

Section: Herz in Mittelstellung. Unter dem linken Endocard zahlreiche ausgedehnte Ecchymosen. — Die Schleimhaut des Darmes stellenweise dunkelroth, im Lumen des Darmes viel Flüssigkeit.

Diese Versuche zeigen, dass man am curarisirten Thiere bei 1—2stündiger Vergiftung wohl Antiperistaltik des Magens, aber nur geringfügige Darmbewegungen wahrnehmen kann, die noch dazu durch Atropin noch mehr vermindert werden können.

Vowinckel, der einige solche Experimente in seiner Dissertation erwähnt, dei denen er nach Eingabe der Urechites eine stark vermehrte Peristaltik beobachtet haben will, sagt auf p. 48: „Wie schon erwähnt, ergeben Sectionen an der Urechitesvergiftung zu grundegegangener Thiere keine krankhaften Veränderungen der Darmschleimhaut. Man muss daher die häufigen, auch bei Kaninchen oft breiigen Defäcationen einzig und allein auf die vermehrte Peristaltik schieben, gegen welche man gleichfalls mit Atropin erfolgreich vorgeht". Vowinckel hat also keine Darmentzündungen wahrgenommen. Auch Ott sind keine krankhaften Veränderungen am Darme aufgefallen, ausser einer krampfhaften Zusammenziehung desselben in der ganzen Länge. Dies befremdet mich um so mehr, als wir bei fast jeder Section von Thieren, wo die Vergiftung chronisch oder subacut verlief, so hochgradige Veränderungen an der Darmschleimhaut fanden, dass man eine Arsenikvergiftung vor sich zu haben glauben konnte. Von einer Zusammenziehung des Darmes haben wir nie etwas gesehen, und zwar weder bei den protrahirten, noch bei den eben angeführten ganz acuten Vergiftungen, wo doch der Darm freigelegt war. Damit scheint mir die Ansicht von Ott widerlegt zu sein. Aber auch die von Vowinckel muss modificirt werden. Würde die Behauptung Vowinckels richtig sein, so müssten wir bei unseren Versuchen 34—35 eine viel lebhaftere Darmperistaltik haben sehen können; bei Versuch 34 blieb sie jedoch vollkommen aus und im Versuch 35 trat sie selbst bei sehr starker Giftdosis nur schwach hervor. Darum scheint mir die Annahme richtiger, dass, wenn auch beim Darme eine rein nervöse Anregung der Peristaltik, wie sie Vowinckel anzunehmen scheint, in geringem Grade existiren mag, hinsichtlich der intra vitam beobachteten Durchfälle bei länger dauernder Vergiftung das Hauptgewicht immer auf die pathologische Veränderung der Darmschleimhaut

zu legen ist. Diese ruft die Peristaltik hervor. Dem entsprechend waren die Sectionsresultate in dem kurzen Versuch 34 ganz negativ und auch in Versuch 35 nur gering.

Dass man durch Atropin die Darmbewegungen im Stadium der Vagusreizung einigermassen beschwichtigen kann, ist selbstverständlich, da dieses Mittel auch die Wirkung des Vagus auf den Darm aufhebt.

In Bezug auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darme stehen die Urechitespräparate unter den Pflanzengiften namentlich dem Emetin sehr nahe. Podwysotzki in seiner Arbeit über das Emetin[1]) bezeichnet diese Veränderungen ausdrücklich als sehr ähnlich mit denen, wie man sie bei Antimon- und Arsenikvergiftungen findet. Ob diese Darmveränderung auch auf einer Elimination des Giftes in die Darmschleimhaut, wie bei den Metallen, oder, wie es Podwysotzki für Emetin annimmt, nur auf einer vasomotorischen Störung der Darmgefässe, nämlich auf der S. 161 von mir nachgewiesenen Splanchnicuslähmung, beruht, lasse ich dahin gestellt, da der Nachweis weniger Milligramme unserer äussert zersetzlichen Urechitesgiftstoffe im Darminhalt resp. in der Darmschleimhaut mir kaum möglich scheint.

9. Einfluss auf die Speichelsecretion.

Da schon nach oberflächlicher Beobachtung der Vergiftungssymptome die Urechitespräparate einen Einfluss auf die Speichelsecretion auszuüben schienen, so habe ich der Lösung dieser Frage einen besonderen Versuch mit quantitativer Bestimmung gewidmet.

Versuch 36.

Einem Hunde von 3500 g werden unter Vermeidung von Blutung die beiden Whartonianischen Gänge in der Regio submaxillaris aufgesucht und in dieselben dünne Heidenhain'sche Speichelröhrchen eingeführt.

Zeit	Tropfen in der Minute		Bemerkungen
	rechts	links	
12 h 42 m	8	9	Puls 80.
43 m	8	8	
44 m	8	8	2 mg Urechitglycosid intravenös.
45 m	9	8	
47 m	14	14	
48 m	18	18	
49 m	18	18	
50 m	16	16	

[1]) Podwysotzki, Beitrag zur Kenntniss des Emetins. Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. Bd. 13, p. 231.

Zeit	Tropfen in der Minute		Bemerkungen
	rechts	links	
12 h 51 m	17	16	
52 m	16	17	2 mg Urechitglycosid intravenös.
54 m	16	16	
56 m	18	18	Puls 60.
58 m	19	14	
1 h 1 m	19	19	
3 m	20	20	2 mg Urechitglycosid intravenös.
5 m	20	21	
7 m	22	22	
9 m	19	22	
11 m	20	22	Atropinsulfat 10 mg intravenös.
12 m	0	0	
14 m	0	0	Puls 180.
16 m	0	0	
19 m	0	0	
22 m	0	0	4 mg Urechitglycosid intravenös.
24 m	0	0	Fibrilläre Zuckungen.
25 m	0	0	4 mg Urechitglycosid intravenös.
26 m	2	3	
28 m	2	2	
30 m	2	2	Puls 150.
32 m	2	3	Puls unregelmässig.
33 m	0	0	Krämpfe, Herzstillstand.

Section. Herz in Mittelstellung, mit flüssigem Blut gefüllt. Zahlreiche Ecchymosen im Endocard beiderseits. — Magen und Darm stellenweise injicirt. Darmschleimhaut im oberen Theile stark geröthet und geschwellt. Nieren hyperämisch.

Dieser Versuch zeigt, dass die Speichelsecretion durch das Urechitglycosid ganz beträchtlich gesteigert wird, selbst wenn die Application ins Blut geschieht. Dass bei Einführung in die Mundhöhle eine starke Anregung der Speichelabsonderung eintritt, kann man leicht an sich selbst studiren, und dies ist auch kaum anders zu erwarten, da unser Glycosid ein sehr starkes Bittermittel ist. Die Urechitsäure verhält sich, wie bei anderer Gelegenheit constatirt wurde, sowohl bei Einführung per os als bei Einspritzung ins Blut ganz analog.

Die Anregung der Speichelsecretion vom Blute aus haben unsere beiden Gifte mit dem Pilocarpin und Nicotin gemein, wie denn auch in Beziehung auf den Herzvagus des Warmblüter diese vier Gifte sich sehr ähnlich sind. Sehr interessant war es mir zu constatiren, dass die Wirkung einer enorm hohen Dose von Atropin durch weitere Injection von Urechitglycosid wenigstens soweit aufgehoben werden konnte, dass der Speichel wieder zu tröpfeln begann, wenn auch nicht so reichlich als vor der Atropineinspritzung. Unser Gift hebt also die lähmende Wirkung des Atropins auf die Speichelapparate zum Theil wieder auf.

Ob die Urechitessubstanzen in ähnlicher Weise wie das Pilocarpin auch die Schweisssecretion stark anregen, konnte an Kaninchen und

Hunden nicht festgestellt werden, da diese überhaupt nicht schwitzen. An jungen Katzen liess sich wenigstens an den Pfoten auf der Höhe der Vergiftung allerdings ein Feuchtwerden der Haut constatiren.

10. Antidotarische Wirkung.

Die hochgradige Giftigkeit der Urechites veranlasste schon meine Vorgänger, sich über ein eventuelles Gegenmittel auszusprechen. Ott schlägt die Digitalispräparate vor, indem er hofft, durch diese den gesunkenen Blutdruck im zweiten Stadium unserer Vergiftung wieder heben zu können. Nach eingehenden Versuchen von Prof. Kobert ist dies nicht möglich, da sich ein Wiederansteigen des Druckes nur bei Dosen der Digitalissubstanzen einstellt, welche an sich äusserst gefährlich sind. Auch mit Helleboreïn war nichts auszurichten. Uebrigens musste schon a priori der Ott'sche Vorschlag als ein sehr unglücklicher bezeichnet werden, wie aus den S. 148 gemachten Angaben hervorgeht.

Vowinckel proponirt, von einer theoretischen Betrachtung ausgehend, das Atropin als „physiologisches Antidot“ bei Urechitesvergiftungen. Seine Versuche fielen in der That in diesem Sinne aus. Dass man einige Symptome, wie z. B. die Salivation, die Durchfälle und die Pulsverlangsamung durch dieses Mittel verringern kann, ist nach meiner Ansicht vollständig richtig, aber dass die Thiere wirklich grössere Giftdosen vertragen könnten, und dass man durch Atropindarreichung ein Thier retten könnte, scheint mir nach meinen Versuchen unwahrscheinlich. Ich führe zum Belege dafür z. B. Folgendes an.

Versuch 37.

Katze von 2950 g, nicht aufgebunden.

4 h.	23 m.	Sie bekommt 4 mg Urechitsäure subcutan.
	24 m.	Sie bekommt auch 2,5 mg Atropinsulfat subcutan.
	35 m.	Erbrechen.
	50 m.	Mehrmaliges Erbrechen, Dyspnöe, Unruhe.
5 h.		Noch 5 mg Atropin subcutan.
	10 m.	Die Katze liegt am Boden; Dyspnöe; Puls 160.
	23 m.	Status idem; Pupillen dilatirt; fibrilläre Zuckungen.
	35 m.	Brechbewegungen ohne Erfolg.
6 h.	6 m.	Status idem. Katze will sich aufrichten, fällt nieder.
	15 m.	Tod unter Krämpfe.

Section: Herz in Mittelstellung. Blut flüssig, unten im linken Endocard Ecchymosen. Darm stellenweise injicirt.

Der Versuch zeigt, dass eine erhebliche Abnahme der Giftigkeit unserer Urechitessubstanzen durch gleichzeitige Atropindarreichung nicht erreicht wird. Immerhin müsste man doch vorkommenden Falls bei leichter Urechitesvergiftung von Menschen Atropin darreichen, um einige lästige Symptome zu beseitigen oder wenigstens zu mindern.

Die Ansicht Vowinckel's, dass Urechites ein „physiologisches Antidot“ bei Curarevergiftung sei, kann ich nach meinen Beob-

achtungen nicht bestätigen. Bei curarisirten Thieren spielten sich in meinen Versuchen bei Darreichung von Urechitespräparaten die beiden Vergiftungsprocesse ungehindert neben einander ab, nur traten keine fibrillären Muskelzuckungen auf, wie schon S. 167 bemerkt wurde. Eine auch noch so leichte Curarisirung durch Urechitespräparate aufzuheben ist mir nie gelungen.

II. Therapeutisches.

Es erübrigte wohl, nachdem ich in toxikologischer Hinsicht die Urechitessubstanzen geprüft habe, therapeutische Versuche damit anzustellen. Bis jetzt hat nur Ott an einem gesunden Menschen mit seinem Fluidextract Versuche angestellt und hat folgende Symptome verzeichnet: Gefühl von Constriction des Schlundes und Schwellung dieser Theile, Pulsverlangsamung, Schwindel, Nausea, Speichelfluss, Erbrechen mit Brennen im Oesophagus, endlich Diarrhöen. Nach den bei den Thierexperimenten gewonnenen Ergebnissen konnte ich mich jedoch nicht entschliessen, Versuche am Menschen anzustellen, zumal sich auch theoretisch nicht ableiten liess, in welchen Krankheitsfällen man Urechites suberecta therapeutisch sollte mit mehr Vortheil als andere Mittel anwenden können. Als Brechmittel, Laxans und als Herzmittel steht es den schon bekannten entsprechenden Mitteln zum Theil nach und kann sie nicht ersetzen. Als Ersatzmittel der Ipecacuanha liesse sich unsere Droge wohl verwenden, wenn sie nur nicht so giftig wäre. Auch ihre schnelle Zersetzlichkeit ist therapeutischen Versuchen nicht günstig. Zur Ueberzeugung gelangt, dass der Urechites suberecta leider nur ein rein toxikologisches Interesse zukommt, war ich daher genöthigt, den therapeutischen Theil meiner Arbeit fallen zu lassen. Wie so viele Vertreter der Klasse der „Hundsgiftgewächse" ist sie ein gefährliches Gift, welches in keine der bisher bekannten pharmakologischen Gruppen ganz hineinpasst und gerade dadurch für die Pharmakologie von Interesse bleiben wird. Die Ansicht von Cloëtta-Filehne[1]), dass unser Mittel dem Physostigma venenosum absolut gleich wirke, kann ich nicht für richtig anerkennen. Ein Vergleich der Urechitesgifte mit anderen Bittermitteln findet sich im zweiten Bande der historischen Studien unserer Institutes (Halle-Saale, Tausch und Grosse, 1890), so dass ich hier nur darauf zu verweisen brauche.

---

[1]) Lehrbuch der Arzneimittellehre IV. Aufl., 1887, p. 80; auch die V. Auflage enthält dieselbe Angabe.

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

VI.

MIT EINER TAFEL IN FARBENDRUCK.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1891.

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN PROFESSOR

DR. FELIX HOPPE-SEYLER,

DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHEN INSTITUTES
ZU STRASSBURG

IN AUFRICHTIGER DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN PROFESSOR

D[R.] FELIX HOPPE-SEYLER,

DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCH-CHEMISCHEN INSTITUTES
ZU STRASSBURG

IN AUFRICHTIGER DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber einige Saponinsubstanzen von Nicolai Kruskal.

II. Ueber Agrostemma Githago L. von Nicolai Kruskal.

I.

Ueber einige Saponinsubstanzen.

Von

Nicolai Kruskal aus Kowno.

A. Historisches über die betreffenden Drogen.

I. Ueber Radix Saponariae albae.

Die jetzt im Handel unter dem Namen weisse, levantische, ägyptische, spanische oder indische Seifenwurzel (Radix Saponariae albae) käufliche Droge stammt, wie aus der neuesten Untersuchung von Flückiger[1]) ersichtlich ist, nicht von Gypsophila Struthium L., wie bis jetzt angenommen wurde, sondern von Gypsophila Arrostii Gussone und von Gypsophila paniculata L.: die aus Süditalien in den Handel gebrachte stammt von Gypsophila Arrostii, die aus Kleinasien von Gypsophila paniculata.

Wo also in der Litteratur von Saponin die Rede ist, welches aus Gypsophila Struthium L. gewonnen worden sei, wie z. B. in den Schriften von Bley, Bussy, Rochleder und Schwarz und von Christophsohn[2]), da ist demnach das Saponin von Gypsophila Arrosti Gussone oder das von Gypsophila paniculata L. gemeint.

Die von mir in den Kreis meiner Untersuchung gezogene, wahrscheinlich kleinasiatische Radix Saponariae albae stammt also nach den Auseinandersetzungen von Flückiger nicht von Gypsophila Arrostii, sondern von Gypsophila paniculata. Ich hatte über die Geschichte dieser interessanten Droge bereits umfassende Studien gemacht, als der klassische Artikel Flückiger's erschien, der auch nach der geschichtlichen Seite hin so vollständig ist, dass ich auf jede weitere derartige Mittheilung verzichten kann.

---

[1]) F. A. Flückiger, Zur Kenntniss der weissen Seifenwurzel. Archiv der Pharmacie, Bd. 228, 1890 April, p. 199 (mit Abbildung der Gypsophila Arrostii).

[2]) Wir werden weiter unten auf diese Schriften zurückkommen.

II. Ueber Sapindus Saponaria L.

Die Gattung Sapindus, welche 1737 von Linné aufgestellt wurde, umfasst eine Reihe von Arten, von denen wenigstens eine, nämlich Sapindus emarginatus Vahl, schon im grauen Alterthume bekannt war, wie die Auffindung sogenannter Seifenfrüchte in altägyptischen Gräbern zeigt [1]). Jetzt kennt man gegen 40 Arten, die fast sämmtlich in den Tropengegenden vorkommen. Es sind meist Bäume und Sträucher mit paarig oder unpaarig gefiederten Blättern; die Blüthen stehen in Rispen mit 4—5theiligem Kelch, ebenso vielen Blumenblättern, 8—10 einem Ringe eingefügten Staubgefässen und einem Stengel, welcher Steinfrüchte hervorbringt. Die eigentliche Grundlage der Gattung Sapindus ist nach Radlkofer [2]) Sapindus Saponaria L., der gemeine Seifenbaum des tropischen Amerika. Derselbe wird fast 10 m hoch und kennzeichnet sich durch die weissrindigen Aeste der weitausgespreizten Krone, durch die breitgeflügelten Stiele der 3—4paarigen Blätter und durch seine galläpfelgrosse, glänzend aussehende, schwarzrothe, süsslich-bitter und zusammenziehend schmeckende Frucht, die sog. Seifenfrucht.

Letztere ist es, die uns hier interessirt. Sie enthält nämlich eine Saponinsubstanz, welche sich in vergrösserten Parenchymzellen des Sarcocarpiums findet. Gerade dieses saponinreiche Sarcocarpium ist es, welches der Frucht ihren praktischen Werth verleiht, so dass dieselbe schon bald nach der Entdeckung Amerikas den Schriftstellern erwähnenswerth erschien und sich daher auch in dem berühmten Werke des Oviedo [3]) findet, dessen erste Auflage 1535 in Sevilla erschien.

Unter den Antidoten der alten Inder, welche bei vergifteten Wunden aufgelegt werden, wird auch Sapindus Saponaria angeführt [4]).

Die medicinischen Eigenschaften der Seifenfrucht wurden, wie William Lewis in seiner Experimental history of the Materia medica (London 1761, p. 507) angibt, durch Marloe in einem Briefe an Boyle bekannt gemacht. Aber die Frucht wurde unter dem Namen Bermudas berries, baccae bermudenses, versteckt, so dass ihr Gebrauch mit dem Tode des einzigen Mannes, der das Geheimniss kannte, aufhören musste. Dale entdeckte dann später, dass die Beeren, welche der Verstorbene hinterlassen hatte, identisch waren mit den

---

[1]) Solche befinden sich z. B. in der Passalacqua'schen Sammlung und wurden durch den besten Sapindus-Specialisten, welchen es überhaupt giebt, nämlich durch Prof. Radlkofer, als zu der oben genannten Species gehörig bestimmt. Man vergl. darüber den Vortrag von A. Braun (Zeitschr. f. Ethnolog. Bd. 9, 1877, p. 289). Es muss daher sehr auffallen, dass Franz Woenig (Die Pflanzen im alten Aegypten. Leipzig 1886) und E. Moldenke (Ueber die in altägyptischen Texten erwähnten Bäume und deren Verwerthung. Leipzig 1887) unsere Pflanze, die mit Sap. trifoliatus L. synonym ist, mit Stillschweigen übergehen.

[2]) Ueber Sapindus und damit in Zusammenhang stehende Pflanzen. Separatabdruck aus den Sitzungsber. d. kgl. bayer. Akademie der Wissenschaften. Math.-phys. Classe 1878.

[3]) Gonzalo Hernandez de Oviedo y Valdez, La historia general y natural de las Indias Islas y tierra firme dal mar Océano. Citirt bei Meyer, Geschichte der Botanik, Bd. 4, p. 410.

[4]) Berendes, Pharmacie der alten Culturvölker. Archiv der Pharmacie, Bd. 224, 1886, p. 19 des Sep.-Abdr.

Soap-berries von Amerika. Die Seifennüsse wurden dann unter dem Namen Nuculae Saponariae s. Sapindi officinell und wurden vielfach bei Krankheiten benutzt. Nach G. Ray [1]) wurde das Infus oder Decoct der Frucht innerlich bei Cachexie und bei schweren Koliken, der Schaum des Decocts äusserlich auf die Schläfen gegen Kopfschmerzen und Fieber angewandt.

Nach Rosenthal [2]) wurde die Frucht noch vor wenigen Jahrzehnten von vielen Aerzten gegen Bleichsucht, Schleimflüsse, namentlich der Harnorgane, Blutungen und viele andere äusserliche und innerliche Krankheiten benutzt. Heutzutage ist unsere Droge ohne medicinischen Werth und daher aus den Pharmacopöen gestrichen; die technische Verwerthung der Frucht nahm jedoch dessenungeachtet an Ausdehnung zu und wurde zugleich die Quelle für den Namen der Pflanze: Sapo indus = Sapindus, Baum, welcher indische Seife liefert. Die Indianer benutzen nämlich die Früchte zum Waschen des Körpers und der Leinwand, indem sie einige derselben in den Händen zerquetschen und wie mit Seife damit waschen. In Brasilien heisst der Seifenbaum Para-Para, die Frucht kommt dort unter dem uns schon bekannten Namen Bermudas berries vor; in Centralamerika wird nach Bernardin [3]) die Frucht Siempre viva oder Barbasco [4]) genannt. Bei den Spaniern führt die Frucht ihres klebrigen Saftes wegen einen Namen, welcher Gummikirsche [5]) bedeutet. Ob sie dort als Seife benutzt wird, weiss ich nicht. In den englischen Colonien Westindiens und einem grossen Theil Südamerikas jedoch dient die Frucht ebenfalls zum Reinigen der Wäsche und Kleidungsstücke und entfaltet nach Bernardin eine 60mal stärkere Wirkung als die Seife. Als Nachtheil bei der Anwendung ist zu bemerken, dass bei länger fortgesetztem Waschen damit die Wäsche und Kleider verdorben und angefressen werden [6]). Auch zum Reinigen von Küchegeräthen und Silbergefässen finden die Früchte recht häufige Anwendung. Weiter werden dieselben nach Bernardin in Centralamerika, da sie bei Fischen eine betäubende Wirkung hervorrufen, zum Fangen dieser Thiere benutzt. Die Früchte werden ins Wasser geworfen; nach kurzer Zeit steigen die Fische betäubt an die Oberfläche und werden mit der Hand gegriffen. Legt man die betäubten Thiere dann in frisches Wasser, so schwindet die Betäubung.

Die saponinfreien harten Kerne der Früchte wurden früher in England in Silber oder anderem Metall eingefasst und zu Westenknöpfen gebraucht. Namentlich trieben damit die Chinesen grossen

[1]) G. Ray (Raius), Historia plantarum, 1693, Bd. 2, p. 1548. Citirt bei Vogel, Histor. materiae medic. 1764, p. 171.

[2]) B. A. Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum 1862, p. 779.

[3]) Bernardin, Classification de 40 Savons végétaux 1875.

[4]) Der Name Barbasco kommt auch sonst noch für saponinhaltige Drogen vor.

[5]) Dictionnaire, raisonné universel d'histoire naturelle, Bd. 5, 1769, p. 391.

[6]) J. B. Labat, Nouv. voyage, Bd. 4, p. 183. Citirt bei Böhmer, Technische Geschichte der Pflanzen, Bd. 1, 1794, Leipzig, p. 775. Jean Baptiste Labat war ein sehr gelehrter Dominicaner, der 1663—1738 lebte. Sein Werk Nouveau voyage aux isles de l'Amérique contenant l'histoire naturelle de cet pays erschien 1722 in Paris bei Griffart in sechs Bänden und enthält noch jetzt äusserst werthvolle historische Notizen.

Handel; sie exportirten die Nüsse von Ostindien nach Amboina und andern Gegenden, wo dieselben zu Knöpfen verarbeitet wurden [1]). Gelegentlich wurden sie auch durchbohrt und dienten dann zur Darstellung von Rosenkränzen. Ausser der Frucht von Sapindus Saponaria findet auch die vieler anderen Species von Sapindus vielfache Verwendung. So dient die schon erwähnte von Sapindus trifoliatus L. s. S. emarginatus Vahl, deren Volksname Ritah, Poongum, Poorandi, Bindake etc. ist, in Ostindien zum Waschen. Ein Oel, aus den Samen ausgepresst, wird in der indischen Medicin unter dem Namen Koocodie noona angewandt. Sapindus rarak DC. dient auf den Molukken und Java statt der Seife; Sapindus divaricatus (pao de Sabao du Bresil), S. arborescens, S. fruticescens (in Guyana), S. detergens Roxb. (in Ostindien) dienen ebenfalls zum Waschen. In Brasilien werden die Früchte von Sapindus esculentus St. Hil., auf den Molukken die von S. fruticosus Roxb. und am Senegal die von S. Senegalensis Poir wie Obst gegessen.

III. Ueber Chamaelirium luteum Asa Gray.

Chamaelirium luteum Asa Gray s. Helonias dioica Pursh gehört zur Familie der Colchicaceae. Linné zählte die Pflanze zu den Veratrum-Arten, mit dem Namen Veratrum luteum.

Das Vaterland des Chamaelirium ist Nordamerika und namentlich der Staat Ohio. Die Wurzel, gemeinhin Blazing star, Devils bit, False unicorn root, Teufelsbiss, falsche Einhornwurzel genannt, beschreibt Procter [2]) als sehr hart, von 3 cm Länge und von der Dicke des kleinen Fingers, äusserlich grau, innerlich heller grau, von zahlreichen, kreisförmigen Eindrücken gekennzeichnet, ohne bemerkenswerthen Geruch und sehr bitterem Geschmack. Im Handel kommt die Wurzel von Parke Davis & Comp. aus in pfundschweren, viereckig gepressten Packen vor.

The American Dispensatory, das Hauptbuch der eklectischen Schule, von John King herausgegeben, gab nach Greene [3]) zuerst eine etwas genauere Beschreibung der Pflanze und wies auch auf den Unterschied von Aletris farinosa, mit der sie oft verwechselt und statt deren sie auch benutzt wurde, hin. Das Buch sagt aus, dass die Wurzel die Eigenschaft eines Tonicum, harntreibenden und wurmwidrigen Mittels besitzt. In grossen Dosen rufe sie Erbrechen und im frischen Zustande Speichelfluss hervor. Der interessanteste Punkt an der Wirkung dieser Pflanze ist ihre tonische Wirkung auf die Gebärmutter und in Folge dieser Eigenschaft ist das Mittel in hohem Grade aufgekommen. Die 1889 erschienene 16. Auflage des Dispensatory erwähnt unsere Pflanze auf Seite 1750 nur kurz.

---

[1]) Böhmer, Technische Geschichte der Pflanzen, Bd. 2, Leipzig 1794, p. 555.

[2]) Rapport sur les objets de matière médicale offerts à la société de pharmacie par M. Williams Procter au nom d'une commission composée de Mm. Gobley et Mayet. Journal de Pharmacie et de Chimie [4. sér.] T. 9, 1869, p. 36.

[3]) American Journal of Pharm., Vol. 50, 4. Reihe, Vol. 8, 1878, p. 250 u. 465.

Dass das Chamaelirium als ein Tonicum der Gebärmutter wirkt, wird auch von Bramer[1]) bestätigt. E. H. Woodberg[2]) fand das Mittel auch besonders günstig bei weissem Fluss, bei Amenorrhöe und Dysmenorrhöe, auch bekämpfe es die Neigung zu Fehlgeburten.

„Ueberhaupt zeigen sich die Colchiceae und Veratreae," so schreibt Nees v. Esenbeck[3]), „als scharfe, drastische Purgir- und Brechmittel und können sogar örtliche Entzündungen auf der Haut hervorbringen. Hierin liegt auch die wurmabtreibende Kraft verschiedener Gattungen, z. B. der Helonias dioica; der geistige Aufguss der Wurzel ist tonisch, bitter und in kleinen Gaben sehr nützlich." „Oft," schreibt weiter Strumpf[4]), „wird die Wurzel von Helonias dioica Pursh in Nordamerika statt der Ipecacuanha verwendet; besonders wirkt der Weinaufguss als bitter-tonisches Brechmittel. Beim Kauen zieht die Wurzel den Speichel." Nach David August Rosenthal[5]) endlich findet die Wurzel bei Wurmleiden, Wassersucht und anderen Krankheiten Anwendung.

IV. Ueber die andern saponinhaltigen Pflanzen.

Es scheint mir nicht unangebracht, hier eine Zusammenstellung derjenigen Pflanzen zu geben, in welchen man Saponinsubstanzen gefunden haben will. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass bei einigen derselben das Saponin nicht sicher nachgewiesen ist. Ich habe mir erlaubt, dieselben mit einem Fragezeichen zu versehen.

1. Polypodiaceae.

Polypodium vulgare L. (?)

2. Melanthaceae.

Helonias dioica Pursh.

3. Liliaceae.

a. Aloineae:

Yucca angustifolia L.
„ baccata L.
„ filamentosa L.

b. Asphodeleae:

Muscari comosum Mill.
Scilla pomeridiana DC. s. Chlorogalum pomeridianum.

---

[1]) Bramer, Boston med. and surg. Journal, Vol. 11, p. 46, citirt nach Greene.

[2]) Woodberg, Southern medic. Record, citirt bei Greene, leider ohne Angabe des Bandes.

[3]) Nees v. Esenbeck, Handbuch der medicinisch-pharmaceutischen Botanik, Bd. 1, 1830, p. 150.

[4]) Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. 1, 1848, p. 564 u. Bd. 2, p. 157.

[5]) Rosenthal, Synopis plantar. diaphoricarum 1862, p. 84.

4. Smilaceae.

a. Parideae:
Trillium pendulum W.

b. Convallarieae:
Convallaria majalis L. (?)
Smilax; sehr viele Species [1]).

5. Dioscoreae.

Dioscorea villosa L.

6. Aroideae.

Arum maculatum L.
„ italicum L.

7. Chenopodeae.

Chenopodium mexicanum Schrad.

8. Compositae.

a. Tubuliflorae:
Grindelia robusta Nutt.
„ squarrosa Dun.
Arnica montana L. (?)

b. Labiatiflorae:
Mutisia viciaefolia Cav.

9. Rubiaceae.

Cephalanthus occidentalis L.

10. Convolvulaceae.

Convolvulus Jalapa L. (?)

11. Solanaceae.

Scopolia japonica Maxim. (?)
Acnistus arborescens Schott.
Solanum saponaceum Dun.
„ nigrum L.
„ Dulcamara L.
„ tuberosum L. (?)
„ mammosum L.
„ verbascifolium L.
„ Lycopersicum L.
„ Sodomaeum L.
„ bacciferum.

12. Scrophularineae.

a. Digitaleae:
Digitalis purpurea L.
„ ochroleuca Jacq.

b. Veroniceae:
Leptandra virginica Nutt.

---

[1]) Ich verzichte darauf, auf die verschiedenen Sassaparillensorten hier näher einzugehen, da über dieselben in diesen Arbeiten ein besonderer Artikel erscheinen wird.

13. Primulaceae.

a. Primuleae:

Cyclamen europaeum L.
„ coum Mill.
„ persicum Mill.
Primula veris L.

b. Anagallideae:

Anagallis arvensis L.
„ coerulea Schb.

14. Sapotaceae.

Bassia longifolia L.
„ latifolia L.
Chrysophyllum glycyphlaeum Casar.

15. Magnoliaceae.

Illicium anisatum L.

16. Ranunculaceae.

Nigella sativa L.

17. Berberideae.

Leontice Leontopetalum L.

18. Papayaceae.

Carica papaya L.

19. Begoniaceae.

Begonia sp.

20. Caryophylleae.

a. Paronychieae:

Herniaria glabra L.

b. Sileneae:

Dianthus caryophyllatus L.
„ Carthusianorum L.
„ caesius L.
„ prolifer L.
Silene nutans L.
„ inflata Sm.
Agrostemma Githago L.
Saponaria officinalis L.
„ vaccaria L.
„ ocymoïdes L.
Lychnis chalcedonica L.
„ dioica L.
„ diurna Sibth.
„ flos cuculi L.
„ vespertina Sibth.
Gypsophila centifolia Fisale.
„ altissima L.
„ fastigiata L.
„ Struthium L.
„ Arrostii Gussone.
„ paniculata L. etc.

21. **Phytolaccaceae.**

Pircunia abyssinica Hffm.
„ saponacea Webr.

22. **Ternstromiaceae.**

Camellia oleïfera Abl.
„ Sasanqua Thumb.

23. **Balaniteae.**

Balanites aegyptiaca Delil.

24. **Sapindaceae.**

a. Sapindeae:
Sapindus, ungefähr 40 Arten.
b. Hippocastaneae:
Aesculus pavia Boerh.

25. **Polygaleae.**

Polygala Senega L.
„ amara L. (?)
„ mexicana Pol.
Monnina polystachya R. u. P.

26. **Xanthoxyleae.**

Xanthoxylum pentanome DC.

27. **Rosaceae.**

Quillaja saponaria Mol.
„ smegmadermos DC.

28. **Papilionaceae.**

Tetrapleura Thonningii Bth.
Gleditschia ferox Desf.

29. **Mimoseae.**

Albizzia Saponaria Bl.
„ procera Benth.
„ latifolia Boivin.
„ stipulata Boivin.
„ anthelminthica A. Brogn.
„ lebbeck Bth.
„ lophantha.
Acacia concinna DC.
„ latronum Willd.
Entada scandens DC.
Enterolobium Timbura Martius.

Wenn mir auch bei Aufstellung dieser Tabelle einzelne Pflanzen entgangen sein sollten, so glaube ich doch jedenfalls eine vollständigere Liste geliefert zu haben, als dies Bernardin 1875 thun konnte. Im Ganzen ist das Vorkommen saponinartiger Stoffe in etwa 140 Species von Pflanzen als wahrscheinlich anzunehmen.

B. Chemisches.

I. Ueber Saponine im Allgemeinen und ihre verschiedenen Darstellungsmethoden.

Im Jahre 1808 entdeckte J. C. C. Schrader [1]) in der Wurzel der Saponaria officinalis L. einen sog. Extractivstoff, welchen er wegen seines seifenartigen Schäumens Saponin, d. h. Seifenstoff nannte. Diese Entdeckung von Schrader gab den Anstoss zum Nachweis desselben oder ähnlicher Stoffe in Pflanzen derselben und vieler anderen Familien. Die Zahl der Familien, in welchen sich derartige Stoffe haben nachweisen lassen, beträgt vorstehender Tabelle nach bereits 29 und ist gewiss noch nicht abgeschlossen.

Bei einer Analyse der levantischen Seifenwurzel, nach damaliger Meinung von Gysophila Struthium L. abstammend (vergl. oben S. 1), gewann Bley [2]) einen Kratzstoff, Struthiin genannt, und verglich diesen mit dem Saponin von Schrader, sowie mit einem schon vor Schrader's Entdeckung von Gehlen [3]) in der Wurzel der Polygala Senega entdeckten Kratzstoff, Senegin oder Polygalin genannt. Das Ergebniss dieser Vergleichung war folgendes: durch die Löslichkeit in Wasser und die Unlöslichkeit in starkem Alkohol, sowie durch die Eigenschaft, Metallsalze nicht zu fällen, ähnelt das Struthiin dem Saponin, unterscheidet sich aber dadurch vom Senegin, welches gegen jene Substanzen sich anders verhalte; durch seinen schärferen Geschmack ähnele das Senegin mehr dem Struthiin als das Saponin. Später, nachdem Bley sein Struthiin durch Zerlegen der Bleiverbindung gereinigt und dieselbe Reinigung auch mit dem Saponin von Schrader vorgenommen hatte, kam er zur Ansicht, dass beide Körper identisch sind und der Name Struthiin daher überflüssig sei.

Mittlerweile waren auch in andern Pflanzen Saponinsubstanzen entdeckt worden, so 1828 in der Quillajarinde von Henry und Boutron-Charlard [4]), 1831 in den Samen von Agrostemma Githago L. von Scharling [5]), 1841 in der Monesiarinde von Derosne, Henry und Payen [6]) und zwar fand man dieselben, wie ersichtlich, nicht in ein und demselben Organe der Pflanzen, sondern in verschiedenen, so in der Wurzel, in den Samen, in der Rinde etc.

---

[1]) Neues allgem. Journ. der Chemie, herausgeg. von F. A. Gehlen, Bd. 8, 1808, p. 548.

[2]) Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 4, 1832, p. 283.

[3]) Berliner Jahrbuch der Pharmacie, Bd. 10, 1804, p. 112.

[4]) Henry und Boutron-Charlard, Journ. d. Pharmacie et de Chimie, T. 14, 1828, p. 247.

[5]) Scharling, Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 74, 1850, p. 351.

[6]) Derosne, Henry und Payen, Exam. chim. et méd. du Monesia 1841. Schmidt's Jahrbücher, Bd. 80, 1841, p. 287. Ich verweise betreffs der Monesiarinde ferner auf Paul Rasanow, Materialien zur Erforschung der Monesiarinde in pharmacognostischer und klinischer Hinsicht. Inaug.-Diss. Moskau 1890. Russisch.

Das Saponin erhielt, wie schon vorhin angedeutet wurde, nach den verschiedenen Pflanzen, aus denen es gewonnen wurde, verschiedene Benennungen. So hiess es in dem einen Falle Saponin, in einem andern Monesin, dann Senegin, Polygalin, Quillajin, Struthiin, Githagin, Monesin, Nigellin und dergleichen. Diese Benennungen hatten anfangs auch eine gewisse Bedeutung, da man annahm, dass die Saponinsubstanzen, welche aus verschiedenen Pflanzen gewonnen waren, nicht identisch seien; aber im Laufe der Zeit änderte sich die Ansicht hierüber. So tauchte die Vermuthung auf, dass die kratzenden Stoffe der Senegawurzel und der Samen von Agrostemma Githago L. mit dem Saponin der Quillajarinde und dem von Bley und später von Bussy [1]) aus der levantischen Seifenwurzel dargestellten, identisch sind. Im Jahre 1854 erklärte ferner Bolley [2]) das Saponin der levantischen Seifenwurzel für identisch mit dem Senegin, und 20 Jahre später behauptete Christophsohn [3]) dasselbe für die Saponine der Wurzel von Saponaria officinalis, von Gypsophila Struthium, der Rinde von Quillaja Saponaria und der Samen von Agrostemma Githago und stellte zur Stütze dieser Behauptung zahlreiche Analysen an.

Nachdem auf solche Weise die Identität einiger Saponine mehr oder weniger sich erwiesen hatte, wurde zum Ersatz der Radix Saponariae rubrae als billigeres Material die Rinde von Quillaja Saponaria in Vorschlag gebracht und zwar von Le Boeuf im Jahre 1854; seit jener Zeit stellt man das käufliche Saponin immer mehr und mehr aus der Quillajarinde dar, so dass diese Pflanze die übrigen saponinhaltigen wenigstens in Deutschland vollständig verdrängt hat.

Bevor ich an die Mittheilungen der Resultate meiner Arbeit gehen kann, muss ich **einiger älteren Darstellungsmethoden des Saponins** gedenken.

Die Methode, die Schrader [4]) zur Darstellung des Saponins aus der Radix Saponariae rubr. benutzte, bestand darin, dass er das wässrige Extract der Wurzel mit Weingeist auskochte; aus dem Filtrat schied sich beim Erkalten das Saponin ab.

Buchholz [5]) gewann bei einer Analyse derselben Wurzel durch Auskochen mit Alkohol 34 % Extract, das in wässriger Lösung beim Schütteln schäumte, und welches er in der Meinung, einen einheitlichen Körper vor sich zu haben, in Folge dieser Eigenschaft „Saponin“ nannte. Dass er jedoch kein reines Saponin, sondern alle in Alkohol löslichen Stoffe der Wurzel erhalten hatte, ist ersichtlich. Auch Schrader hatte kein reines Saponin in Händen, da es nach seiner Darstellungsmethode unmöglich ist, dasselbe vollständig rein zu erhalten. Erst im Jahre 1850 gelang es Overbeck [6]), etwas reineres Saponin darzustellen; aber auch das Seinige ist noch nicht vollständig chemisch rein. Seine Darstellungsmethode bestand in Folgendem:

---

[1]) Archiv der Pharmacie, zweite Reihe, Bd. 77, 1832, p. 134; Annales de Chimie et de Phys., 2. sér., T. 51, p. 390.

[2]) Bolley, Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd, 90, 1854, p. 211.

[3]) Christophson, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin der Wurzel von Gypsophila Struthium von Saponar. off. der Quillajarinde und der reifen Samen von Agrostemma Githago. Dissert. Dorpat 1874.

[4]) Schrader l. c.

[5]) Buchholz, Taschenbuch für Scheidekünstler etc., 1811, p. 33.

[6]) Overbeck, Archiv der Pharmacie, zweite Serie, Bd. 77, p. 134.

Seifenwurzel wurde mit 80 %igem Alkohol ausgekocht. Durch mehrmaliges Behandeln der aus der alkoholischen Lösung nach dem Erkalten ausgeschiedenen weissen Flocken mit Aether wurde das Saponin vom Fett befreit und zur letzten Reinigung in weingeistiger Lösung durch Thierkohle entfärbt. Seine Analyse ergab

C = 46,5—47,2 % und H = 7,0—7,8 %.

Analysen von Schrader sind nicht bekannt.

Bley und Bussy gewannen, wie oben erwähnt wurde, das Saponin aus der levantischen Seifenwurzel. Sie befreiten die zerkleinerte Wurzel durch Aether vom Fett, kochten den Rückstand mit Weingeist aus und sammelten die beim Erkalten sich ausscheidenden Flocken. Bley reinigte das Saponin durch Auflösen desselben in Wasser, Fällen mit neutralem Bleiacetat, Abfiltriren vom Niederschlage und Versetzen des Filtrats mit Bleiessig, sowie weiter durch Sammeln des entstandenen Niederschlages, Vertheilen desselben in Wasser, Zerlegen durch Schwefelwasserstoff, Fällen des Schwefelbleies durch Alkohol und Verdunsten des Filtrats, wobei das Saponin fast weiss zurückblieb. Bussy reinigte das Saponin durch wiederholtes Auflösen in siedendem Alkohol und Sammeln des beim Erkalten sich ausscheidenden Niederschlages; er wiederholte diese Operation so lange, bis das Saponin weiss war. Bei der Analyse erhielt er

C = 51,0 % und H = 7,4 %.

Rochleder und Schwarz [1]) stellten das Saponin aus der levantischen Seifenwurzel dar. Die zerschnittene Wurzel wurde mit 80 %igem Weingeist ausgekocht, die heiss filtrirte Lösung hatte nach 24stündigem Stehen an einem kühlen Orte einen weissen Bodensatz von Saponin. Letzterer wurde auf einem Filter gesammelt, mit Aether ausgewaschen und getrocknet. Die Analyse ergab bei der Verbrennung

C = 52,54 % und H = 7,23 %.

Bolley [2]), der die Ergebnisse der von Bussy, Fremy [3]), Overbeck, sowie von Rochleder und Schwarz ausgeführten Analysen mit seinen Analysen verglich und zeigte, dass keine Uebereinstimmung in allen diesen Analysen vorhanden ist, stellte sein Saponin aus der levantischen Seifenwurzel nach der von Bussy angegebenen Darstellungsmethode dar. Bei der Verbrennungsanalyse erhielt er selbst

C = 48,52—48,64 % und H = 6,67—6,82 %.

Angeregt durch die Untersuchungen Bolley's setzten Rochleder und Schwarz ihre Arbeiten über das Saponin der levantischen Seifenwurzel fort. Sie reinigten das Saponin durch zweimaliges Auflösen in siedendem Alkohol, sammelten das beim Erkalten ausgeschiedene Saponin und fällten es von Neuem aus alkoholischer Lösung durch ein Gemisch von absolutem Alkohol und Aether. Die Analyse ergab

C = 53,2 % und H = 7,64 %.

---

[1]) Rochleder und Schwarz, Sitzungsberichte der Wiener Akad. der Wissenschaften, Bd. 11, 1854, p. 335.

[2]) Bolley l. c.

[3]) Fremy, Annales de Chimie et de Phys., Bd. 58, p. 101.

Das Saponin aus der Quillajarinde wurde von Henry und Boutron-Charlard auf folgende Weise dargestellt: Gepulverte Rinde wurde 3mal mit verschiedenen Mengen destillirten Wassers ausgekocht; die vereinigten Decocte wurden filtrirt und das Filtrat bis zur Trockne im Wasserbade verdampft. Das wässrige Extract wurde mit Alkohol ausgekocht und liess beim Erkalten eine weisse flockige Substanz fallen, die in heisser alkoholischer Lösung durch Thierkohle entfärbt wurde. Die filtrirte Lösung hinterliess beim freiwilligen Verdunsten durchsichtige Lamellen, die zerrieben ein gelblich weisses Pulver bildeten.

Le Boeuf[1]) erschöpfte die gepulverte Quillajarinde mit siedendem Alkohol und reinigte die nach dem Erkalten ausgeschiedenen gelben Flocken durch wiederholtes Auflösen in siedendem Alkohol.

Verbrennungsanalysen haben die letztgenannten Autoren nicht vorgenommen.

Bei einer Analyse der Samen von Agrostemma Githago entdeckte Scharling einen Saponinkörper, den er Githagin nannte. Da ich über denselben in der folgenden Arbeit (am Ende dieses Bändchens) ausführlich zu sprechen haben werde, so gehe ich hier nicht näher darauf ein. Dasselbe gilt von den denselben Stoff betreffenden Arbeiten von Crawfurd und von Natanson. Nach letzterem Autor ist das Githagin mit dem Saponin nicht identisch.

Christophsohn stellt seine Saponine auf folgende Weise dar: Gröblich gepulverte Wurzel der vermeintlichen Gypsophila Struthium wurde mit destillirtem Wasser mehrmals ausgekocht, die wässrigen Decocte auf dem Wasserbade bis zur Extractconsistenz verdampft und im Trockenofen völlig eingetrocknet. Das eingetrocknete wässrige Extract wurde mit 83%igem Alkohol ausgekocht, siedendheiss filtrirt und der beim Erkalten ausgeschiedene Körper gesammelt. Letzterer wurde mit 95%igem Alkohol gewaschen und getrocknet. Er stellt das unreine Saponin dar. Die Saponine der Quillajarinde und der Wurzel von Saponaria officinalis wurde auf dieselbe Weise dargestellt. Zur Darstellung von rohem Saponin aus den Samen von Agrostemma Githago schlug Christophsohn folgendes Verfahren ein: Die zu Mehl gemahlenen und getrockneten Samen wurden mit Petroläther einige Tage bei Zimmertemperatur digerirt. Durch Abfiltriren wurde das Mehl von dem fetten Oel getrennt und getrocknet. Das entfettete Mehl wurde wiederholt mit 83%igem Alkohol ausgekocht und dann wie bei der Darstellung der anderen Saponine verfahren.

Die Darstellungsmethoden des unreinen Saponins sind bei allen Forschern ziemlich die gleichen, doch weichen die von ihnen eingeschlagenen **Reinigungsmethoden** von einander wesentlich ab.

Von Payr[2]), der die Untersuchungen von Rochleder und Schwarz fortsetzte, bediente sich zur Reinigung des Saponins folgender Methode: Er löste das unreine Saponin in möglichst wenig Wasser auf, mischte die Lösung mit heiss gesättigtem Barytwasser, sammelte

---

[1]) Le Boeuf, Compt. rend. de l'Acad. des sc., T. **81**, 1850, p. 652; Repertorium für die Pharmacie, dritte Reihe, Bd. **7**, 1851, p. 373.

[2]) Rochleder und v. Payr, Sitzungsberichte der Wiener Akad. der Wissenschaften, Bd. **45**, 1862, p. 7.

den Niederschlag auf einem Filter, wusch ihn mit Barytwasser, löste ihn in Wasser, worin er sich leicht löst, und leitete Kohlensäure in die Lösung. Nach dem Erwärmen filtrirte er das Baryumcarbonat ab und versetzte das concentrirte Filtrat mit ätherhaltigem Alkohol. Diese sog. Barytmethode wurde auch von Christophsohn zur Reinigung seiner Saponine benutzt.

Im Jahre 1883 veröffentlichte Ed. Stütz[1]) ein neues Verfahren zur Reindarstellung des Saponins. Es ist die Umwandlung des Saponins in die Acetylverbindung und Regeneration aus derselben. Stütz benutzte drei Methoden zur Acetylirung und zwar: 1) durch Kochen von 1 Th. Saponin mit 4 Th. Essigsäureanhydrid während einer halben Stunde am Rückflusskühler; 2) das Liebermann'sche Verfahren der Acetylirung, nämlich durch Kochen von 1 Th. Saponin, 1 Th. Natriumacetat und 4 Th. Essigsäureanhydrid während einer Stunde am Rückflusskühler; 3) das von Franchimont angegebene Verfahren: Kochen von 5 Th. Saponin, 2 Th. Chlorzink und 4 Th. Essigsäureanhydrid eine Stunde am Rückflusskühler. Nachdem die Einwirkung vollendet worden war, wurde die Lösung unter Umrühren in viel salzsäurehaltiges Wasser gegossen, wobei sich die Acetylverbindung als weisse Flocken oder schmierige Masse abschied. Die Regeneration geschah durch Kochen mit Barytwasser, bis Lösung eintrat. Die filtrirte Lösung wurde mit einem Ueberschuss von Barytwasser versetzt, der gebildete Saponinbaryt mit Kohlensäure zersetzt.

Die Saponine, welche nur nach einer dieser Methoden aus verschiedenen Pflanzen dargestellt sind, erscheinen, wie schon erwähnt, einander so ähnlich, dass Christophsohn bei ihrer Analyse identische Zahlen bekam; die Saponine dagegen, welche nach verschiedenen Methoden dargestellt sind, zeigen sogar, aus ein und derselben Pflanze gewonnen, grosse Unterschiede. Letztere treten weniger in der chemischen Formel als in der physiologischen Wirkung zu Tage. So erscheint nach Untersuchungen einiger Forscher das Saponin in vielfacher Hinsicht als ein heftiges Gift, nach den Untersuchungen Anderer aber, wie z. B. Böhm und Dragendorff[2]), und ebenso auch den von Stütz, soll das Saponin um so unwirksamer sein, je reiner es ist.

Kobert hat nun, durch die genannten Widersprüche angeregt, die Saponinfrage vom chemischen und pharmakologischen Standpunkte aus von Neuem einer eingehenden Untersuchung unterworfen und die recht bemerkenswerthen Ergebnisse in seiner Arbeit „Ueber Quillajasäure" veröffentlicht[3]). Vor allem hat er darin klargelegt, dass *die Rochleder-Payr'sche Methode der Reinigung des Saponins durch Fällung mit Baryt pharmakologisch werthlos ist,* indem sie die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger aufhebe. Zweitens bewies er, dass *auch das Stütz'sche Reinigungsverfahren die Giftigkeit des Saponins aufhebe.* Drittens machte Kobert eine wichtige anderweitige Entdeckung. Früher betrachtete man nämlich bei der Bereitung des Saponins nur den Niederschlag, welcher sich in der Kälte aus dem Alkohol aus-

---

[1]) Ed. Stütz, Annalen der Chemie, Bd. **218**, 1883, p. 231.

[2]) Dragendorff, Beiträge zur gerichtlichen Chemie einzelner organischen Gifte, 1872, p. 48.

[3]) Kobert, Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. **23**, 1887, p. 233.

schied, das Filtrat wurde nie benutzt. Kobert untersuchte aber letzteres an Thieren und fand dabei, dass auch dieses sehr giftig ist. Auf Grundlage dessen gelangte Kobert zum Schlusse, *dass das Saponin der verschiedenen Autoren, wenigstens wenn es aus Quillajarinde gewonnen wird, kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens zwei, nach der Schrader'schen Methode schlecht trennbaren Substanzen ist,* von denen keine als Verunreinigung angesehen werden kann, sondern die vielleicht Glieder einer Reihe sind. Schliesslich untersuchte Kobert beide giftigen Stoffe, erfand eine besondere Methode ihrer vollkommenen Isolirung und nannte den einen Quillajasäure und den andern Sapotoxin. Wir werden die darauf bezüglichen Arbeiten seiner Schüler noch zu besprechen haben.

Ueber die Darstellung und Reinigung des Saponins aus den Samen von Sapindus Saponaria hat die Literatur fast gar nichts aufzuweisen. Radlkofer, der die Seifennüsse untersucht hat, giebt keine Darstellungsmethode an. Auch über die Darstellung des Saponin der Wurzel von Chamaelirium luteum findet sich nur eine Angabe; Greene[1]), der erste und einzige, der die Wurzel einer chemischen Analyse unterwarf, benutzte folgende Methode zur Darstellung: Die zerkleinerte Wurzel wird mit kaltem destillirtem Wasser ausgezogen, der filtrirte Auszug aus dem Dampfbade zur Hälfte eingedunstet, mit MgO versetzt und das Eindunsten bis zur Trockne der Masse fortgesetzt. Die Magnesiamasse wird zu einem Pulver verrieben und mit absolutem Alkohol ausgekocht, der Alkohol abfiltrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Wir wollen diese Methode, welche uns noch öfter beschäftigen wird, im Gegensatz zu der Blei- und Barytmethode als die Magnesiamethode bezeichnen.

II. Eigene Darstellung von drei Saponinsubstanzen.

1. Darstellung der Saponinsubstanz aus der Radix Saponariae albae.

Die von mir benutzte Darstellungsmethode für das Sapotoxin der weissen Seifenwurzel war theils dieselbe, welche Kobert und sein Schüler Pachorukow[2]) zur Darstellung von Sapotoxin aus der Quillajarinde benutzt haben, theils war es die Magnesiamethode von Greene.

a) Darstellung nach der Bleimethode von Kobert und Pachorukow.

200 g klein zerschnittener Wurzel wird je 1 Stunde lang mit 2 Liter Wasser auf freiem Feuer im Kessel gekocht. Die auf diese Weise erhaltenen wässrigen Decocte werden sodann vereinigt und mit

---

[1]) Greene, American Journal of Pharmacy, Vol. **50** [vierte Reihe, Bd. 8]. 1878, p. 250 und 465.

[2]) Pachorukow, diese Institutsarbeiten, Bd. **1**, 1888, p. 4.

neutralem Bleiacetat im Ueberschuss versetzt. Es entsteht dabei eine reichliche grau-braune Fällung, welche keine der Quillajasäure analoge Substanz enthält, sondern zum grössten Theil aus unorganischen Salzen und Farbstoffen besteht. Nach Absetzen des Niederschlags wird filtrirt und der Filterrückstand anfangs mit bleiacetathaltigem Wasser, dann mit reinem Wasser ausgewaschen. Die Waschwässer werden mit dem ersten Filtrat vereinigt, welches eine ganz helle, vollkommen durchsichtige Flüssigkeit darstellt. Nachdem man sich überzeugt hat, dass darin neutrales Bleiacetat keinen Niederschlag mehr giebt, wird die Flüssigkeit auf dem Dampfbade concentrirt, nochmals mit Bleiacetat geprüft und sodann mit einem Ueberschuss von Bleiessig versetzt. Es scheidet sich dabei ein ziemlich voluminöser, weisser Niederschlag aus, der aus einer Verbindung von Sapotoxin mit Bleioxyd besteht. Das Filtrat enthält jetzt nichts Saponinartiges mehr, sondern nur noch das von Arthur Meyer [1]) in den Silenaceaen aufgefundene Lactosin. Der von der Flüssigkeit abfiltrirte Niederschlag wird auf dem Filter erst mit Wasser, dann mit verdünntem und endlich mit absolutem Alkohol gewaschen. Das Waschen wird so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Filtrats bei Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig sich nicht mehr trübt. Hierauf wird der Niederschlag vorsichtig gesammelt, die Hauptmenge des Bleies durch Schwefelsäure und der Rest aus dem Filtrat des Bleisulfatniederschlags durch Einleiten von Schwefelwasserstoff und darauffolgendes Filtriren entfernt. Das Filtrat des Schwefelwasserstoffniederschlags, welches eine etwas gelbliche Farbe hat, wird auf dem Dampfbade bis zur Syrupsconsistenz gebracht und sodann in ein Gemisch aus 1 Th. Chloroform und 4 Th. absolutem Alkohol heiss aufgenommen [2]). Der grösste Theil des Sapotoxins geht dabei sofort in Lösung, während die Verunreinigungen ungelöst zurückbleiben. Die heiss filtrirte sapotoxinhaltige Lösung wird nach dem Abkühlen so lange mit Aether versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Dieser Niederschlag wird abfiltrirt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen Pulver verrieben. Es stellt ein weissliches Pulver dar, welches wir zum Unterschied von dem Sapotoxin der Quillajarinde, mit dem es ausserordentliche chemische Aehnlichkeit hat, vorläufig levantisches Sapotoxin nennen wollen.

Mit dem aus neutralem Bleiacetat erhaltenen Niederschlag wurde auf dieselbe Weise verfahren; er ergab aber, wie schon erwähnt, keine Saponinsubstanz.

b) Darstellung nach der Magnesiamethode von Greene.

100 g fein zerschnittene Wurzel wird 5mal je 1 Stunde lang auf offenem Feuer in einem Kessel mit 1 Liter Wasser gekocht, die filtrirten Auszüge vereinigt, bis zur Hälfte auf dem Dampfbade eingedunstet, mit Magnesia usta versetzt und dann zur Trockne gebracht. Die trockene gepulverte Masse wird mit absolutem Alkohol ausgekocht.

---

[1]) Arthur Meyer, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft, Jahrg. 17, 1884, p. 685.

[2]) Die von Pachorukow (l. c. p. 5) angegebene Mischung von 4 Th. Chloroform und 1 Th. Alkohol ist hier weniger practisch als die meinige.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Beim Erkalten der Abkochung scheidet sich das Saponin in weissen Flocken aus. Letztere werden in einer möglichst kleinen Menge Wassers zum Syrup gelöst, dieser in heissem absolutem Alkohol aufgenommen und mit Aether aus dieser Lösung nach dem sofortigen Filtriren ausgefällt.

2. Darstellung der Saponinsubstanz aus den Samen von Sapindus Saponaria.

a) Darstellung nach der Bleimethode von Kobert und Pachorukow.

200 g Sapindusnüsse werden in heissem Wasser aufgeweicht, die Kerne entfernt und die zurückgebiebene Masse mit 2 Liter Wasser 10mal je 1 Stunde lang gekocht. Die erhaltenen wässrigen Decocte werden vereinigt und in gleicher Weise, wie bei der Darstellung des Sapotoxin aus der Radix Saponaria albae verfahren. Eine der Quillajasäure entsprechende Verbindung liess sich ebensowenig als bei der Verarbeitung der weissen Seifenwurzel gewinnen. Nachdem das Blei des Bleiessigniederschlages mittelst Schwefelsäure und Schwefelwasserstoff entfernt worden ist, wird die Flüssigkeit zur Syrupsconsistenz eingedunstet und nicht mit einem Gemisch aus Alkohol und Chloroform, sondern nur mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die heiss filtrirte Flüssigkeit wird nach dem Abkühlen so lange mit Aether versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der Niederschlag wird abfiltrirt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen Pulver verrieben, welches eine weissliche Farbe besitzt.

b) Darstellung nach der Magnesiamethode von Greene.

100 g Seifennüsse werden in heissem Wasser aufgeweicht, die Kerne entfernt und die zurückgebliebene Masse mit 1 Liter Wasser 10mal je 1 Stunde lang gekocht. Mit den erhaltenen wässrigen Decocten wird ganz wie vorhin sub b) beschrieben wurde, verfahren und ebenfalls ein weissliches Pulver erhalten.

3. Darstellung der Saponinsubstanz aus der Wurzel von Chamaelirium luteum.

Die zu meinen Versuchen nöthige Menge der Droge wurde in sehr guten Exemplaren Herrn Prof. Kobert von der bekannten Weltfirma Parke, Davis & Comp. in Detroit gratis zur Verfügung gestellt, wofür derselben hiermit bestens gedankt wird.

100 g grob gepulverte Wurzel wird mit 1 Liter Wasser 5mal ausgekocht. Die erhaltenen wässrigen Decocte werden vereinigt, filtrirt, zur Hälfte eingedunstet und mit MgO zur Trockne eingedampft. Es werden etwa je 15 g MgO auf ein Liter Flüssigkeit hinzugegeben. Die vollständig trockene und zu einem feinen Pulver verriebene Masse wird so lange mit absolutem Alkohol ausgekocht, bis das Filtrat nicht mehr gelb erscheint. Die filtrirte Flüssigkeit wird auf dem Dampfbade verdunstet und der Rückstand, der aus gelblich glänzenden

Lamellen besteht, zu einem feinen Pulver verrieben. Dieses ist also das Chamälirin von Greene.

Die zurückgebliebene Magnesiamasse wird sodann mit heissem Wasser behandelt, der filtrirte Auszug wieder mit MgO eingedunstet und die trockene Masse mit absolutem Alkohol extrahirt. Beim Verdunsten des Alkohols ergiebt sich noch eine kleine Menge Chamälirin.

III. Eigenschaften meiner drei Saponinsubstanzen.

Wirkung auf die Sinnesorgane. Alle drei von mir dargestellten Saponinsubstanzen sind dem Aussehen nach amorph und haben eine weissliche oder weiss-gelbe Farbe. Der Geschmack des levantischen Sapotoxins ist anfangs milde, dann brennend und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Der Staub desselben erregt heftiges Brennen in der Nase und Niesen. Das Sapindus-Saponin ist weiss und von demselben Geschmacke wie das genannte Sapotoxin, das Kratzen im Halse hält aber weniger lange an. Der Staub erregt ebenfalls Niesen. Das Chamälirin ist ein weisses, dem Gummi arabicum ähnlich sehendes Pulver, von intensiv bitterem Geschmacke. Selbst bei einer Verdünnung von 1 : 5000 ist der bittere Geschmack noch wahrnehmbar.

Löslichkeitsverhältnisse. In Wasser lösen sich alle drei Substanzen sehr leicht auf; in starkem Weingeist ist das Sapotoxin und das Sapindus-Saponin schwieriger löslich als in schwachem. Das Chamälirin ist auch in starkem Weingeist leicht löslich. In siedendem Alkohol ist das levantische Sapotoxin und das Sapindus-Saponin leichter löslich als in kaltem, aber auch hier in starkem weniger als in schwachem; beim Erkalten fällt es zum grössten Theil wieder aus. In Aether sind alle drei Körper unlöslich, ebenso in Chloroform, Petroläther, Benzin und Schwefelkohlenstoff. Ein Ausschütteln nach der Dragendorff'schen Methode gelingt bei allen drei Substanzen nur sehr unvollkommen, am besten noch beim Chamälirin. Die Löslichkeitsverhältnisse in Aethyl-, Methyl- und Amylalkohol, welche zum Verständniss der Ausschüttelungsmöglichkeit nothwendig sind, sind auf folgender Tabelle zusammengestellt.

Löslichkeitsverhältnisse der Saponine in Aethylalkohol von 90 % bei 25° C.

Beim Verdunsten geben 10 ccm gesättigter Lösung

levantisches Sapotoxin	Sapindus-Saponin	Sapotoxin	Senegin	Quillajasäure	Chamälirin
0,0026 g = 0,026 %	0,0115 g = 0,115 %	0,0027 g = 0,027 %	0,0269 g = 0,269 %	0,027 g = 0,27 %	Ist leicht löslich.

Löslichkeitsverhältnisse der Saponine in Methylalkohol bei 25 ° C.

Beim Verdunsten geben 10 ccm gesättigter Lösung

levantisches Sapotoxin	Sapindus-Saponin	Sapotoxin	Senegin	Quillajasäure	Chamälirin
0,007 g = 0,07 %	0,0125 g = 0,125 %	0,007 g = 0,07 %	0,0235 g = 0,235 %	0,032 g = 0,32 %	0,071 g = 0,71 %

Löslichkeitsverhältnisse der Saponine in Amylalkohol bei 25 ° C.

Beim Verdunsten geben 10 ccm gesättigter Lösung

levantisches Sapotoxin	Sapindus-Saponin	Sapotoxin	Senegin	Quillajasäure	Chamälirin
0,005 g = 0,05 %	0,0066 g = 0,066 %	0,0041 g = 0,041 %	0,009 g = 0,09 %	0,021 g = 0,21 %	0,0542 g = 0,542 %

Ueber die Löslichkeits- und Ausschüttelungsverhältnisse der Saponinsubstanzen sind namentlich von Dragendorff Angaben gemacht worden. So sagt er in seiner „gerichtlich-chemischen Ermittelung von Giften“ (dritte Aufl., Göttingen 1888) auf S. 119: „Chloroform nimmt aus sauren wässrigen Lösungen ausser anderen Stoffen auch Saponin, Githagin und Senegin auf.“ Auf S. 142 heisst es: „In Chloroform wandern vorzugsweise folgende Stoffe über: . . . Saponin, Senegin . . .“ Endlich finden wir auf S. 311 folgende Angabe: „In den Nebenproducten der Saponingewinnung hat Kobert zwei giftige Bestandtheile aufgefunden, welche er Sapotoxin und Quillajasäure genannt hat. Diese letzteren interessiren uns um so mehr, als sie in den käuflichen Saponinen meistens vorhanden sind und wohl grossentheils die Wirkungen derselben erklären. Es ist uns für unsere Zwecke also der Nachweis des Saponins in Objecten gerichtlich-chemischer Untersuchungen nur insofern von Werth, als es uns auf Vergiftungen mit Saponaria, Quillaja und ähnlichen Drogen aufmerksam macht, ohne dass wir gerade berechtigt wären, in ihm das vorzugsweise wirksame Gift derselben, das aber durch Amylalkohol aus sauren Auszügen mit Saponin ausgeschüttelt wird, anzunehmen.“

Wir müssen also als Zusatz zu obigen Angaben constatiren, dass das Sapindus-Saponin, das Senegin, die Quillajasäure, das Quillaja-Sapotoxin, das levantische Sapotoxin und das Chamälirin mit alkoholfreiem Chloroform weder bei saurer, noch bei alkalischer, noch bei neutraler Reaction sich aus wässrigen Lösungen ausschütteln lassen und dass das Ausschütteln mittelst Amylalkohols nur bei Chamälirin allenfalls gut geht, bei den übrigen Substanzen aber recht schwierig ist. Ansäuern der Lösung scheint diese Schwierigkeit nicht zu beseitigen. In Chloroform werden die Substanzen bei tagelangem Kochen am Rückflusskühler zum Theil wohl löslich, aber es fragt sich, ob sie dabei nicht etwa chemisch verändert werden.

Sonstige Eigenschaften. Die wässrigen Lösungen der genannten Substanzen mit Ausnahme der der Quillajasäure reagiren neutral; beim Schütteln entsteht viel Schaum, beim Sapotoxin und Sapindus-Saponin mehr als beim Chamälirin. Noch mehr Schaum bildet sich bei Hinzugabe eines kohlensauren Alkali, von Aetzkali oder Aetznatron oder auch von Ammoniak.

Je concentrirter die wässrigen Lösungen der drei von mir dargestellten Substanzen sind, namentlich des levantischen Sapotoxins und Sapindus-Saponins, desto mehr besitzen sie die Fähigkeit, unlösliche Körper suspendirt zu halten. Schwefelblei z. B. setzt sich in einer wässrigen Lösung, welche eine dieser Substanzen enthält, selbst nach längerem Stehen nicht ab. Alle drei Saponine in wässriger Lösung zersetzen sich beim Stehen an der Luft in nicht sterilen Lösungen recht schnell, wobei es zu reichlicher Pilzbildung kommt.

Unterwirft man wässrige Lösungen der drei Substanzen der Dialyse, so bleibt fast das ganze genommene Quantum in dem Dialysator zurück; es lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass diese drei Körper, ebenso wie das Sapotoxin der Quillajarinde zur Reihe der colloiden Körper gehören. Es ist daher wohl nicht meine Ungeschicklichkeit daran Schuld, dass ich keine Krystalle gewinnen konnte.

IV. Reactionen meiner drei Saponinsubstanzen.

1. Reactionen des levantischen Sapotoxins.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Sapotoxin anfangs braun; beim Stehen an der Luft geht die Farbe vom Rande aus in Violettroth über.

Fröhde's Reagens färbt es anfangs bräunlich; die Mischung wird dann beim Stehen an einigen Stellen grünlich.

Vanadinschwefelsäuremonohydrat färbt das Sapotoxin nach kurzem Stehen vom Rande aus schön blau.

Rauchende Salpetersäure löst das Sapotoxin mit gelber Farbe auf. Ein Zusatz von doppelt chromsaurem Kali ruft schon in der Kälte ein schönes Grün hervor.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Sapotoxin leicht auf. Beim Erwärmen wird die Flüssigkeit trübe und färbt sich dunkler. Bei Zusatz von Wasser scheiden sich weisse Flocken aus.

Concentrirte Essigsäure löst leicht auf, beim Erwärmen bleibt die Lösung unverändert.

Ammoniak löst das Sapotoxin leicht auf. Ein Zusatz von Säuren ruft keine Veränderungen hervor. Ebenso wie Ammoniak verhält sich Kali- und Natronlauge.

Barythydrat giebt mit wässriger Sapotoxinlösung einen voluminösen weissen Niederschlag, der in Wasser löslich ist; ebenso lösen ihn verdünnte Essig- und Salpetersäure.

Eisenchlorid verändert eine wässrige Sapotoxinlösung in der Kälte nicht, beim Erwärmen aber bildet sich eine Trübung.

Sublimatlösung erzeugt beim Erwärmen eine schwache Trübung.

Silbernitrat wird von einer wässrigen Sapotoxinlösung beim Kochen reducirt.

Kaliumhypermanganat wird beim Contact mit Sapotoxin entfärbt.

Neutrales Bleiacetat ruft keine Veränderung hervor; Bleiessig giebt eine weisse Fällung.

Zinnchlorid giebt in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Pikrinsäure
Kaliumbichromat
Baryumchlorid
Kupferacetat
} verändern wässrige Sapotoxinlösung nicht.

2. Reactionen des Sapindus-Saponins.

Concentrirte Schwefelsäure löst schön himbeerroth auf.

Fröhde's Reagens löst anfangs das Sapindus-Saponin mit brauner Farbe, welche nach kurzem Stehen violett wird.

Rauchende Salpetersäure löst das Sapindus-Saponin farblos auf; ein Zusatz von Kaliumbichromat ruft eine anfangs braune, dann grün werdende Färbung hervor.

Concentrirte Salzsäure löst in der Kälte farblos, beim Erwärmen wird die Flüssigkeit kirschroth; ein Zusatz von Wasser lässt weisse Flocken ausfallen.

Vanadinschwefelsäuremonohydrat färbt das Sapindus-Saponin anfangs braun, dann braunroth.

Concentrirte Essigsäure löst farblos; in der Wärme bleibt die Lösung unverändert.

In Selenschwefelsäure löst sich das Sapindus-Saponin mit gelber Farbe auf.

Ammoniak, Kali- und Natronlauge lösen das Sapindus-Saponin leicht auf. Ein Zusatz von verdünnten Säuren verändert die Lösung nicht.

Gesättigte Barythydratlösung giebt einen weissen, in Wasser löslichen Niederschlag.

Eisenchloridlösung giebt beim Erwärmen eine Trübung.

Quecksilberchlorid wird beim Kochen mit Sapindus-Saponin getrübt.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen unter Ausscheidung von braunen Flocken reducirt.

Kaliumhypermanganat wird von Sapindus-Saponin entfärbt.

Neutrales Bleiacetat giebt keine Fällung, Bleiessig dagegen wohl.

Zinnchlorid giebt in der Wärme eine weisse Fällung.

Pikrinsäure
Kaliumbichromat
Baryumchlorid
Baryumnitrat
Kupferacetat
} verändern wässrige Sapindus-Saponinlösung nicht.

3. Reactionen des Chamälirins.

Concentrirte Schwefelsäure färbt das Chamälirin anfangs braun; nach kurzem Stehen geht die braune Farbe in eine dunkelviolette über.

Vanadinschwefelsäuremonohydrat färbt das Chamälirin dunkelviolett.

Vanadinschwefelsäuredihydrat färbt kirschroth.

Fröhde's Reagens färbt anfangs braun, dann vom Rande aus violett.

Selenschwefelsäure färbt Chamälirin schön roth.

Concentrirte Salpetersäure löst Chamälirin farblos auf; ein Zusatz von Kaliumbichromat verursacht in der Kälte eine braune, beim Erwärmen eine grüne Färbung.

Concentrirte Salzsäure löst Chamälirin farblos; beim Erwärmen wird die Lösung dunkler, ein Zusatz von Wasser verursacht eine Abscheidung von schwarzen Flocken.

Concentrirte Essigsäure giebt eine farblose Lösung.

Ammoniak löst Chamälirin leicht auf. Ein Zusatz von verdünnten Säuren ruft weder beim Kochen noch in der Kälte eine Veränderung hervor.

Kali- und Natronlauge lösen das Chamälirin leicht auf und ein Zusatz von verdünnten Säuren ruft auch beim Kochen keine Veränderung hervor.

Barythydrat (heiss gesättigt) giebt einen weissen voluminösen Niederschlag, der in Wasser sich leicht auflöst.

Eisenchlorid und Quecksilberchlorid verändern eine wässrige Chamälirinlösung auch beim Kochen nicht.

Silbernitrat wird beim Erwärmen reducirt.

Kaliumhypermanganat wird entfärbt.

Neutrales Bleiacetat giebt keine Fällung.

Bleiessig giebt einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorid giebt beim Erwärmen mit Chamälirinlösung eine weisse Fällung.

Pikrinsäure
Kaliumbichromat
Baryumchlorid
Baryumnitrat
Kupferacetat
} verändern wässrige Chamälirinlösung nicht.

V. Quantitative Zusammensetzung einiger Saponinsubstanzen.

Alle Elementaranalysen habe ich im Platinschiffchen im offenen Rohre mit Kupferoxyd ausgeführt. Die Verbrennung erfolgte sehr langsam, so dass ein Wasserverlust durch zu schnelle Wasserentwickelung nicht möglich war. Zu Anfang der Verbrennung wurde ein lang-

samer Strom von Luft und, sobald sich Kohle bildete, von Sauerstoff durch das Verbrennungsrohr geleitet. Zuletzt wurden durch einen Luftstrom die letzten Reste der Verbrennungsgase aus dem glühenden Kupferoxyd ausgetrieben.

Alle im Nachstehenden zu Analysen verwandten Präparate waren bei 110° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die bei der Verbrennung erhaltenen geringen Aschenmengen wurden von den Verbrennungssubstanzen bei der Berechnung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs vorher abgezogen, so dass die nachstehenden Gewichtsmengen sich also stets auf trockene, aschenfrei gerechnete Substanzen beziehen.

Die Ergebnisse der Elementaranalysen sind folgende.

1. Levantisches Sapotoxin.

Ich führe erst die Zahlen, wie sie direct gefunden wurden, und am Schluss die procentische Umrechnung derselben an. Nur die Asche (bei den ersten 6 Analysen 0,85 %) ist bereits in Abrechnung gebracht.

Analyse 1. 0,324 Substanz ergab
0,5921 CO^2 = 0,1615 C und
0,1993 H^2O = 0,0261 H.

Analyse 2. 0,234 Substanz ergab
0,4231 CO^2 = 0,1154 C und
0,1450 H^2O = 0,0161 H.

Analyse 3. 0,2861 Substanz ergab
0,5262 CO^2 = 0,1435 C und
0,1790 H^2O = 0,0199 H.

Analyse 4. 0,362 Substanz ergab
0,6564 CO^2 = 0,1790 C und
0,2252 H^2O = 0,0250 H.

Analyse 5. 0,325 Substanz ergab
0,5895 CO^2 = 0,1608 C und
0,2041 H^2O = 0,0227 H.

Analyse 6. 0,291 Substanz ergab
0,5291 CO^2 = 0,1443 C und
0,1790 H^2O = 0,0199 H.

Analyse 7. 0,2021 durch Regeneration aus der Acetylverbindung erhaltene Substanz ergab 0,0072 = 3,5 % Asche, sowie
0,3715 CO^2 = 0,1023 C und
0,1245 H^2O = 0,0138 H.

Analyse 8. 0,314 durch Barytfällung erhaltene Substanz ergab bei der Verbrennung 0,0067 = 2,15 % Asche, sowie
0,5748 CO^2 = 0,1568 C und
0,1937 H^2O = 0,0215 H.

Die procentische Umrechnung dieser Analysen bietet die nachstehende Tabelle.

Nummer der Analyse		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Procentgehalt an	C	49,84	49,31	50,15	49,45	49,44	49,58	50,61	49,92
	H	6,83	6,88	6,94	6,91	6,97	6,83	6,84	6,85
	O	43,33	43,81	42,91	43,64	43,59	43,59	42,55	43,23
Summa		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Einen Vergleich der aus allen acht Analysen sich ergebenden Durchschnittswerthe mit den für die Formel $C^{17}H^{28}O^{11}$ berechneten Werthen ergiebt folgende Tabelle.

Levantisches Sapotoxin		Gefunden als Mittel aus 8 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{17}H^{28}O^{11}$
Procentgehalt an	C	49,79	50,00
	H	6,88	6,87
	O	43,33	43,13
Summa		100,00	100,00

Die gefundenen Durchschnittswerthe schienen mir anfangs der Formel $C^{17}H^{27}O^{11}$ zu entsprechen, welche 50,12 % C, 6,64 % H und 43,24 % O verlangt; aus Gründen, welche weiter unten noch dargethan werden sollen, veranlasste mich jedoch Prof. Kobert, der obigen Formel den Vorzug zu geben.

2. Sapindus-Saponin (Sapotoxin).

Die Asche, welche auch hier in Abrechnung gebracht worden ist, betrug bei keiner Analyse über 1,3 %.

Analyse 1. 0,2045 Substanz ergab
0,3785 CO^2 = 0,10323 C und
0,136 H^2O = 0,015 H.

Analyse 2. 0,2545 Substanz ergab
0,472 CO^2 = 0,1287 C und
0,167 H^2O = 0,0186 H.

Analyse 3. 0,260 Substanz ergab
0,4879 CO^2 = 0,1331 C und
0,1720 H^2O = 0,0191 H.

Analyse 4. 0,274 Substanz ergab
0,5140 CO^2 = 0,1402 C und
0,1813 H^2O = 0,0201 H.

Analyse 5. 0,3151 Substanz ergab
0,5849 CO^2 = 0,1595 C und
0,2084 H^2O = 0,0231 H.

Die procentische Umrechnung dieser Analysen bietet die nachstehende Tabelle.

Nummer der Analyse		I	II	III	IV	V
Procentgehalt an	C	50,47	50,580	51,17	51,12	50,61
	H	7,38	7,318	7,34	7,35	7,34
	O	42,15	42,112	41,49	41,53	42,05
Summa		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ich habe Grund anzunehmen, dass die Analysen 3 und 4 den Kohlenstoffgehalt am richtigsten wiedergeben. Unter Berücksichtigung dieser Thatsache dürfte die mir von Prof. Kobert vorgeschlagene Formel $C^{34}H^{54}O^{21}$ vielleicht die entsprechende sein:

Sapindus-Sapotoxin		Gefunden als Mittel aus 5 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{34}H^{54}O^{21}$
Procentgehalt an	C	50,79	51,13
	H	7,34	6,77
	O	41,87	42,10
Summa		100,00	100,00

Ich hatte anfangs die Formel $C^{16}H^{29}O^{10}$ berechnet, welche 50,40 % C, 7,61 % H und 41,99 % O verlangt, möchte jedoch der obigen den Vorzug geben, über deren Deutung ich noch sprechen werde.

3. Chamälirin.

Die Asche betrug hier 1,8 %.

Analyse 1. 0,228 Substanz ergab
0,456 CO^2 = 0,1243 C und
0,173 H^2O = 0,0192 H.

Analyse 2. 0,2055 Substanz ergab
0,417 CO^2 = 0,1140 C und
0,155 H^2O = 0,0172 H.

Analyse 3. 0,204 Substanz ergab
0,4136 CO^2 = 0,1128 C und
0,1478 H^2O = 0,0164 H.

Analyse 4. 0,301 Substanz ergab
0,608 CO^2 = 0,1658 C und
0,226 H^2O = 0,0254 H.

Analyse 5. 0,261 Substanz ergab
0,5240 CO^2 = 0,1429 C und
0,1893 H^2O = 0,0210 H.

Nummer der Analyse	I	II	III	IV	V
Procent-gehalt an C	54,51	55,47	55,29	55,07	54,75
H	8,42	8,36	8,04	8,33	8,05
O	37,07	36,17	36,67	36,60	37,20
Summa	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Chamälirin	Gefunden als Mittel aus 5 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{18}H^{32}O^{9}$	Berechnet für die Formel $C^{36}H^{62}O^{18}$
Procent-gehalt an C	55,02	55,10	55,24
H	8,24	8,16	7,93
O	36,74	36,74	36,83
Summa	100,00	100,00	100,00

4. Quillajasäure, von E. Merck bezogen.

Der Aschengehalt dieses Präparates betrug 0,9 %.

Analyse 1. 0,2546 Substanz ergab
0,5165 CO^2 = 0,1409 C und
0,1702 H^2O = 0,0189 H.

Analyse 2. 0,2105 Substanz ergab
0,4290 CO^2 = 0,1170 C und
0,1378 H^2O = 0,0153 H.

Analyse 3. 0,2913 Substanz ergab
0,5926 CO^2 = 0,1616 C und
0,1911 H^2O = 0,2123 H.

Nummer der Analyse	I	II	III
Procent-gehalt an C	55,32	55,58	55,47
H	7,42	7,27	7,32
O	37,26	37,15	37,21
Summa	100,00	100,00	100,00

Quillajasäure Merck	Gefunden als Mittel aus 3 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{20}H^{32}O^{10}$
Procent-gehalt an C	55,46	55,56
H	7,34	7,41
O	37,20	37,03
Summa	100,00	100,00

5. Sapotoxin, von E. Merck bezogen.

Dieses sehr schöne, schneeweisse Präparat erwies sich fast aschefrei.

Analyse 1. 0,296 Substanz ergab
0,5450 CO^2 = 0,1486 C und
0,1771 H^2O = 0,0197 H.

Analyse 2. 0,233 Substanz ergab
0,425 CO^2 = 0,1159 C und
0,145 H^2O = 0,0161 H.

Analyse 3. 0,255 Substanz ergab
0,4673 CO^2 = 0,1274 C und
0,1543 H^2O = 0,0171 H.

Analyse 4. 0,325 Substanz ergab
0,595 CO^2 = 0.1623 C und
0,198 H^2O = 0,0220 H.

Nummer der Analyse	I	II	III	IV
Procentgehalt an C	50,21	49.75	49,97	49,92
H	6,64	6,91	6,72	6,76
O	43,15	43.34	43,31	43,32
Summa	100,00	100,00	100,00	100,00

Sapotoxin Merck	Gefunden als Mittel aus 4 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{17}H^{28}O^{11}$
Procentgehalt an C	49,96	50,00
H	6,76	6,87
O	43,28	43,13
Summa	100,00	100,00

6. Senegin, von E. Merck bezogen.

Das Präparat war stark gelb gefärbt, ja fast braun und enthielt 2,2 % Asche.

Analyse 1. 0,281 Substanz ergab
0,5322 CO^2 = 0,1451 C und
0,1835 H^2O = 0,0204 H.

Analyse 2. 0,2021 Substanz ergab
0,3820 CO^2 = 0,1042 C und
0,1351 H^2O = 0,0150 H.

Analyse 3. 0,2461 Substanz ergab
0,4694 CO^2 = 0,1280 C und
0,1623 H^2O = 0,0180 H.

Nummer der Analyse		I	II	III
Procent-gehalt an	C	51,65	51,77	52,01
	H	7,25	7,45	7,32
	O	41,10	40,78	40,67
Summa		100,00	100,00	100,00

Das Präparat war, wie spätere Untersuchungen meines Commilitonen W. v. Schulz zeigten, nicht ganz einheitlich zusammengesetzt; es ist daher auch nicht zu erwarten, dass die aus den Analysen sich ergebenden Durchschnittszahlen genau zu einer Formel passen. Mir scheint die in nachstehender Tabelle angeführte noch die wahrscheinlichste, obwohl eine andere, nämlich $C^{22}H^{37}O^{13}$, welche 51,86 % C, 7,27 % H und 40,87 % O verlangt, auf den ersten Blick besser passt. Ich betone jedoch nochmals, dass hier neue Analysen gemacht werden müssen, welche in unserem Institute auch bereits in Angriff genommen sind.

Senegin Merck		Gefunden als Mittel aus 3 Analysen	Berechnet für die Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$
Procent-gehalt an	C	51,81	52,31
	H	7,34	6,67
	O	40,85	41,02
Summa		100,00	100,00

Funaro[1]) fand kürzlich bei der Verbrennungsanalyse seines Senegins C = 54,13 % und H = 7,45 %; wie aber aus seiner Darstellungsmethode ersichtlich ist, hatte auch er nicht reines Senegin in Händen, sondern ein Gemisch von Senegin und Polygalasäure [2]); letztere aber ist vermuthlich reicher an Kohlenstoff als das Senegin und daher entstammt der grössere Kohlenstoffgehalt jener Analyse.

7. Zusammenfassung und Deutung der Ergebnisse.

Einer deutlichen Uebersicht wegen will ich zunächst auf folgender Tabelle die procentische Zusammensetzung der verschiedenen analysirten Saponinsubstanzen nach den wichtigsten Autoren neben meinen eigenen Zahlen anführen.

[1]) Funaro, Ueber das Senegin, das Glycosid der Polygala virginiana oder P. Senega. Gazetta chimica italiana 19, 21—24. Chemisches Centralblatt 1889, Bd. 1, Nr. 20.

[2]) Nach Kobert und Atlass (diese Institutsarbeiten 1, 1887, p. 57) sind die Begriffe Senegin und Polygalasäure vielleicht nicht identisch. Herr W. v. Schulz wird darüber demnächst sich weiter verbreiten.

Tabelle der procentischen Zusammensetzung der verschiedenen analysirten Saponinsubstanzen.

Substanz	Autor	C	H	O
Saponin der Radix Saponar. rub.	Overbeck	46,82	7,29	45,89
	Bolley	48,58	6,75	44,67
	Christophsohn	54,52	8,33	37,15
	Schiaparelli	52,65	7,36	39,99
Saponin der levant. Seifenwurzel	Bussy	51,00	7,40	41,60
	Rochleder u. Schwarz	52,54	7,23	40,23
	" "	53,20	7,64	39,16
	Rochleder u. v. Payr	52,77	7,44	39,77
	Natanson	52,46	7,13	40,41
	Christophsohn	54,28	8,32	37,39
	Kruskal	49,79	6,88	43,33
Saponin der Samen von Agrostemma Githago	Crawfurd	50,72	7,44	41,84
	Natanson	49,85	7,40	42,75
	Christophsohn	54,45	8,36	37,19
Saponin der Radix Sarsaparillae	Henry	62,80	9,80	27,40
	Peterson	62,80	9,40	27,80
	Poggiali	62,30	8,70	29,00
	Klunge	62,61	8,88	28,51
	"	60,78	8,94	30,28
	"	59,57	8,90	31,53
	"	56,80	8,27	34,93
Melanthin d. Samen von Nigella sat.	K. G. Greenish	62,43	9,07	28,50
Digitonin der Digitalisblätter	Schmiedeberg	53,20	7,60	39,20
	Paschkis	55,32	7,48	37,20
	Kiliani	55,60	7,70	36,70
Saponin der Quillajarinde	Christophsohn	54,43	8,22	37,32
	Stütz	54,70	7,40	37,90
Quillajasäure	Kobert	54,31	7,07	38,62
	Kruskal	55,46	7,34	37,21
Quillajasapotoxin von Kobert	Kobert	50,2—52,0	6,3—6,8	43,5—41,2
Quillajasapotoxin von Merck	"	51,5—52,1	7,3—7,5	41,2—40,4
	Kruskal	49,96	6,76	43,28
Cyclamin	de Luca	54,50	9,10	36,40
	Mutschler	55,49	7,83	36,68
Chamälirin	Kruskal	55,02	8,24	36,74
Sapindus-Saponin	Kruskal	50,79	7,34	41,87
Saponin der Senegawurzel	Quévenne	55,70	7,52	36,77
	Bolley	53,58	6,23	40,19
	Funaro	54,13	7,45	38,42
Senegin Merck	Kruskal	51,81	7,34	40,85

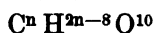
Dass von einer Idendität aller dieser Saponinsubstanzen nicht die Rede sein kann, zeigt schon der erste Blick auf obige Tabelle. Wenn sie aber auch nicht alle identisch sind, so könnten doch wenigstens

immer mehrere zu je einer Reihe homologer Glieder gehören. Den ersten Versuch einer derartigen Classification der Saponinsubstanzen hat Flückiger[1]) gemacht. Seine allgemeine Formel ist

$$C^n H^{2n-10} O^{18}.$$

In diese Reihe stellt unser Autor ein Saponin von der Formel $C^{32}H^{54}O^{18}$, ferner das Digitonin von Schmiedeberg[2]) mit der Formel $C^{33}H^{56}O^{18}$, sowie endlich zwei Arten von Parillin mit den Formeln $C^{40}H^{70}O^{18}$ und $C^{48}H^{86}O^{18}$. Aus den von mir analysirten Substanzen lässt sich nur eine herausfinden, welche ohne Zwang in diese Reihe passt, nämlich das Chamälirin, wenn man ihm die Formel $C^{36}H^{62}O^{18}$ zuschreibt.

Die übrigen von mir analysirten Substanzen scheinen Prof. Kobert in eine andere Reihe zu gehören, für welche dieser Autor die allgemeine Formel

$$C^n H^{2n-8} O^{10}$$

aufgestellt hat. Aus dieser Reihe scheinen uns bereits vier Glieder bekannt zu sein.

1) Setzen wir n = 30, so erhalten wir $C^{30}H^{52}O^{10}$, d. h. eine Formel, welche Petersen und Henry[3]) für ihr Parillin aufgestellt haben, die man aber auch für das von Henry G. Greenish[4]) analysirte Melanthin gelten lassen kann.

n = 30		Durchschnittswerthe aller Analysen für das Parillin von Henry	Parillin von Peterson	Melanthin von Greenish	Verlangt für die Formel $C^{30}H^{52}O^{10}$
Procentgehalt an	C	62.80	62.80	62,43	62,50
	H	9.80	9,40	9.07	9,72
	O	27,40	27.80	28,50	27,78
Summa		100.00	100,00	100,00	100,00

Dass der Kohlenstoffgehalt bei beiden Autoren für das Parillin um 0,3 % zu hoch gefunden wurde, könnte sich wohl leicht daraus erklären lassen, dass die bei der Darstellung des Parillins sehr leicht entstehenden und schwer zu entfernenden Zersetzungsproducte (Parigenin) an Kohlenstoff reicher sind als das Parillin.

2) Setzen wir n = 20, so erhalten wir $C^{20}H^{32}O^{10}$. Zu dieser Formel passen die Werthe, welche Mutschler[5]) für das Cyclamin, sowie H. Paschkis[6]) und H. Kiliani[7]) für das Digitonin gefunden

---

[1]) Archiv der Pharmacie Bd. **210** (der dritten Reihe Bd. **10**), 1877, p. 532.
[2]) Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **8**, 1875, p. 16.
[3]) Ich gehe auf die Parillinlitteratur hier nicht ein, weil dieselbe demnächst in diesen Institutsarbeiten ausführlich besprochen wird.
[4]) The Pharmaceutical Journal, May 15 and June 19, 1880.
[5]) Die Litteratur über Cyclamin siehe bei N. Tufanow in diesen Institutsarbeiten **1**, 1888, p. 100.
[6]) Medic. Jahrbücher, herausg. von der Ges. d. Aerzte in Wien. Neue Folge, Jahrg. 1888, p. 195.
[7]) Bericht der deutsch. chem. Ges., Jahrg. **23**, 1890, I, p. 1555.

haben, während die älteren Analysen von Schmiedeberg einen niedrigeren Kohlenstoffgehalt ergeben und zu einer Substanz der Flückiger'schen Reihe passen (siehe oben).

n = 20		Durchschnittswerthe aller Analysen für das				Verlangt für die Formel $C^{20}H^{32}O^{10}$
		Cyclamin von Mutschler	Digitonin von Paschkis	Digitonin von Kiliani	Quillajasäure Merck von Kruskal	
Procent-gehalt an	C	55,49	55,32	55,60	55,52	55,56
	H	7.83	7,48	7,70	7,46	7,41
	O	36,68	37.20	36,70	37,02	37,03
Summa		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Von meinen eigenen Analysen passen die für eine von E. Merck bezogene Quillajasäure gewonnenen Zahlen hierher. E. Merck hat seine Präparate der Quillajasäure, unabhängig von meinen Untersuchungen, ebenfalls analysirt, wobei sich ergab, dass seine Präparate von zweierlei Zusammensetzung sind. Bei der Analyse des einen bekam er 55,49 % C und 7,26 % H, was zu obiger Formel passen dürfte. Bei zwei anderen erhielt er Werthe, welche sich den von Kobert für seine Quillajasäure gewonnenen sehr nahe stellen. Vor der Hand sei hier nur constatirt, dass es zwei Sorten von Quillajasäure giebt. Von der zweiten werden wir gleich noch zu reden haben. Auch in der Senegawurzel muss man, wie Kobert und Atlass betonen, mindestens zwei wirksame Stoffe unterscheiden. Den einen derselben, die Polygalasäure, scheint Quevenne [1]) in den Händen gehabt zu haben, wenigstens fand er für sein acide polygalique 55,70 % C und 7,53 % H, so dass wir also zu der Formel $C^{20}H^{32}O^{10}$ folgende Substanzen rechnen dürfen: 1) das Cyclamin, 2) ein Digitonin, 3) ein Parillin, 4) eine Sorte Quillajasäure, 5) eine Sorte Polygalasäure. Natürlich fällt es mir nicht im Entferntesten ein, alle diese Stoffe für identisch halten zu wollen; ich constatire nur, dass sie nach den vorliegenden Analysen gleiche procentische Zusammensetzung ergeben.

3) Setzen n = 19, so erhalten wir $C^{19}H^{30}O^{10}$. Dies ist die von E. Stütz für sein reinstes Saponin aus der Quillajarinde aufgestellte Formel. Sie wurde bekanntlich von Kobert auf Grund von 11 Analysen auch für seine Quillajasäure acceptirt. Zu derselben passen drittens aber auch zwei Analysen, welche E. Merck mit einem von ihm selbst dargestellten zweiten Präparate von Quillajasäure angestellt hat, sowie viertens die Analysen, welche Funaro von seinem vermeintlichen Senegin veröffentlicht hat, welches demnach richtiger als eine Art Polygalasäure zu bezeichnen sein dürfte.

[1]) Journal de pharmacie, T. 22, 1836, p. 460; T. 23, 1837, p. 270.

n = 19	Durchschnittswerthe aller Analysen für Saponin von Stütz	Quillajasäure von Kobert	Quillajasäure von E. Merck	Polygalasäure von Funaro	Verlangt für die Formel $C^{19}H^{30}O^{10}$
Procentgehalt an C	54,6—54.9	54.31	54,5—54.6	54,13	54,54
H	7,3—7,5	7,07	6,9—7.1	7,45	7,18
O	—	38,62	—	38.42	38,28
Summa	—	100.00	—	100,00	100,00

Wir müssen demnach den bis jetzt vorliegenden Analysen zufolge eine Quillajasäure und eine Polygalasäure von der Formel $C^{20}H^{32}O^{10}$, sowie eine andere Quillajasäure und eine andere Polygalasäure von der Formel $C^{19}H^{30}O^{10}$ unterscheiden. Wahrscheinlich wird sich bei noch weiteren Analysen ergeben, dass die beiden Quillajasäuren mit den beiden Polygalasäuren, wenn nicht identisch, so doch isomer sind. Es werden dann also nur zwei Säuren übrig bleiben, von denen die eine das Methylderivat der andern ist. Von den durch mich analysirten Substanzen passt keine in obige Gruppe.

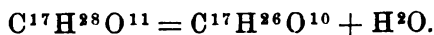
4) Setzen wir n = 17, so ergiebt sich $C^{17}H^{26}O^{10}$. Ich habe schon S. 27 mich mit aller Reserve dahin ausgesprochen, dass dieser Formel vielleicht das Senegin von Merck entspricht, welches ich analysirt habe. Ich würde diese Formel nicht gewagt haben aufzustellen, wenn ihr nicht auch ein Saponin entspräche, welches Rochleder und Schwarz[1]) aus der Saponaria rubra und der Saponaria alba dargestellt haben.

n = 17	Durchschnittswerthe der Analysen für das Saponin von Rochleder u. Schwarz	Senegin Merck von Kruskal	Verlangt für die Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$
Procentgehalt an C	52,54	51.81	52.31
H	7,26	7,34	6,67
O	40,30	40.85	41,02
Summa	100,00	100.00	100,00

Wie man sieht, ist die Uebereinstimmung der gefundenen Zahlen mit den für unsere Formel berechneten eine nur mangelhafte, welche, wie ich schon S. 27 betont habe, eine Wiederholung der Analysen fordert. Ich möchte nur bemerken, dass die Differenz sich schon durch ein ungenügendes Trocknen der Substanz wohl erklären lassen könnte. Prof. Kobert und ich haben nämlich gefunden, dass gerade die Substanzen dieser Gruppe, von denen ich gleich noch mehrere zu nennen haben werde, das letzte Molekül Wasser besonders fest ge-

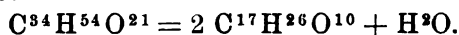
[1]) Wien. Akad. Ber., Bd. **11**, 1867, p. 335; Journ. f. prakt. Chemie, Bd. **60**, p. 291.

bunden halten, so dass es nur beim Trocknen bis zur beginnenden Bräunung in der Hitze (110—120° C.) des Vacuums völlig entweicht. So kommt es, dass ich für das Sapotoxin der Quillajarinde und für das der levantischen Seifenwurzel die Formel $C^{17}H^{28}O^{11}$ gefunden habe, welche wir nach obigen Auseinandersetzungen wohl in folgender Weise schreiben dürfen:

$$C^{17}H^{28}O^{11} = C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O.$$

Eine Substanz von dieser Zusammensetzung hat offenbar auch Bussy [1]) unter den Händen gehabt und zuerst als Saponin der weissen Seifenwurzel beschrieben. Einen Vergleich meiner Zahlen mit denen von Bussy und mit den für unsere Formel mit einem Molekül Wasser gestattet die nachfolgende Tabelle:

n = 17	Durchschnittswerthe aller Analysen für das: Saponin der weissen Seifenwurzel von Bussy	levantische Sapotoxin von Kruskal	Quillaja-Sapotoxin Merck von Kruskal	Verlangt für die Formel $C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O$
Procentgehalt an C	50,00	49,79	49,96	50,00
Procentgehalt an H	7,40	6,88	6,76	6,87
Procentgehalt an O	42,60	43,33	43,28	43,13
Summa	100,00	100,00	100,00	100,00

Zwischen der Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$ und der hydratischen $C^{17}H^{28}O^{11}$ liegt eine weitere:

$$C^{34}H^{54}O^{21} = 2\ C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O.$$

Auch zu dieser passende Analysen liegen mir vor. Sie beziehen sich zum Theil auf Sapotoxin von Kobert, zum Theil auf Sapotoxin von Merck und zum Theil auf Sapindus-Saponin, welches dadurch auch als ein Sapotoxin characterisirt ist. Nur die letzteren stammen von mir. Prof. Kobert hat schon vor längerer Zeit das von ihm entdeckte Sapotoxin analysirt, die gefundenen Zahlen aber nur summarisch in der Realencyklopädie der Pharmacie [2]) angeführt. Die Kobert'schen Zahlen im Einzelnen sind deshalb werthvoll, weil sie sich auf drei zu verschiedener Zeit von ihm hergestellte Präparate beziehen, und weil ein drittes von E. Merck dargestelltes Präparat im Merck'schen Laboratorium unabhängig von Kobert's Analysen Zahlen lieferte, welche zu den Kobert'schen sehr gut stimmen. Im Gegensatz zu mir trocknete Prof. Kobert seine Präparate vor der Verbrennung im heissen Vacuum über Schwefelsäure. Nichtsdestoweniger ist es ihm nur bei einem seiner Präparate gelungen, es so weit zu entwässern, dass er bei zwei Analysen C = 52,09 und 52,14 % und H = 6,87 und 6,91 fand, d. h. Zahlen, welche der Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$ ohne Weiteres entsprechen. Ebenso passt dazu nur eine der von E. Merck gemachten Analysen, welche C = 52,10 %

[1]) Annales de Chimie et de Physique, Vol. **51**, 1832, p. 390.
[2]) Bd. **9**, Artikel: Sapotoxin.

und H = 7,31 % ergab. Eine Uebersicht der übrigen Analysen bieten die folgenden Tabellen.

Bezeichnung der Präparate	Gefunden in Procenten C	H	Autor
Präparat Nr. I	50,54 51,04 51,29	6,85 6,81 6,62	Kobert
Präparat Nr. II	51,98 50,19	6,73 6,30	Kobert
Präparat Nr. III	51,54	7,47	E. Merck
Durchschnitt	51,10	6,80	

n = 17	Durchschnittswerthe der Analysen für das Sapotoxin von Kobert und von Merck	Sapindus-Sapotoxin von Kruskal	Verlangt für die Formel $2 C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O$
Procentgehalt an C	51,10	50,79	51,13
H	6,80	7,34	6,77
O	42,10	41,87	42,10
Summa	100,00	100,00	100,00

Wie man sieht, ist auch aus dieser Tabelle ersichtlich, dass das Sapindus-Sapotoxin noch nicht genügend getrocknet war.

Indem ich damit meine Betrachtung der chemischen Formeln schliesse, betone ich nochmals, dass die von Prof. Kobert aufgestellten Formeln nichts weiter sein sollen als eine Hypothese, welche uns die sonst ganz unverständlichen Zahlen in einen logischen Zusammenhang bringt. Ist diese Hypothese richtig, so werden auch andere noch zu analysirende Substanzen der Saponingruppe zu derselben passen, und sie wird dadurch immer wahrscheinlicher werden. Ist sie unrichtig, so wird sie wenigstens nichts schaden. Namentlich möchte ich betonen, dass ich meine Analysen nicht etwa in der vorgefassten Meinung ausführte, obige Zahlen finden zu müssen; im Gegentheil erfuhr ich von Prof. Kobert die aufgestellten Formeln erst, nachdem meine Schrift längst als Magister-Dissertation erschienen war.

Sind aber erst einmal die verschiedenen Saponine mit einander in Zusammenhang gebracht, so wird man einen analogen Zusammenhang dann auch zwischen deren Spaltungsproducten, die ja zum Theil krystallinisch sind, auffinden können. Analysen derselben sollen ebenfalls in unserem Institute demnächst ausgeführt werden.

VI. Spaltungsanalysen einiger Saponinsubstanzen.

Wird irgend ein Saponin in wässriger Lösung mit verdünnten Mineralsäuren gekocht, so scheidet sich nach kurzer Zeit ein gelatinöser Körper aus. Diese Beobachtungen haben bereits Fremy, Scharling, Rochleder und Schwarz, v. Payr, Bolley, Overbeck, Crawfurd, Natanson und andere gemacht.

Rochleder und Schwarz fanden, dass beim Erhitzen einer wässrigen Saponinlösung mit concentrirter Salz- oder Schwefelsäure sich dieselbe sofort trübt und nach einigen Augenblicken einen weisslich-gelatinöser Körper ausscheidet, und dass ausserdem in der Flüssigkeit noch eine organische Substanz gelöst bleibt, welche zwar kein Zucker, wohl aber ein demselben nahestehendes Kohlehydrat sei. Sie erklärten den gelatinösen Körper als identisch mit der Chinovasäure und nahmen hiernach eine Spaltung des Saponin in Chinovasäure und Kohlehydrat an. Auch zeigten sie, dass nicht allein durch Mineralsäuren, sondern auch durch Essigsäure diese Spaltung bewirkt wird.

Fremy nannte die bei der Spaltung des Saponins sich ausscheidende gelatinöse Substanz, da er sie aus dem Saponin der Rosskastanien erhielt, Aesculinsäure.

Overbeck schlug vor, statt Aesculinsäure die gelatinöse Substanz Saponetin zu nennen und bewies, dass das bei der Spaltung sich bildende Kohlehydrat Traubenzucker ist.

Nach Bolley spaltet sich das Saponin ebenfalls in Traubenzucker und einen gelatinösen Körper, den er Sapogenin nennt.

Rochleder und Schwarz und später v. Payr fanden bei der Fortsetzung ihrer Arbeit über Saponin, dass das bei der Spaltung durch Säuren erhaltene Kohlehydrat Traubenzucker und der gelatinöse Körper nicht Chinovasäure, sondern etwas Besonderes, nämlich Sapogenin ist.

In der neuesten Zeit haben Spaltungsanalysen mit Saponinsubstanzen Christophsohn, H. G. Greenish, Schiaparelli[1]), Kobert, Funaro und Barth und Herzig[2]) vorgenommen. Digitoninspaltungen wurden sowohl von Paschkis als von Kiliani vorgenommen.

Christophsohn, der als Spaltungsproducte Sapogenin und Traubenzucker erhalten hat, führte die Spaltung in folgender Weise aus: Das Saponin wurde im Verhältniss von 1 : 100 in Wasser gelöst, die Lösung mit 3 ccm officineller Salzsäure angesäuert und eine Stunde unter Erneuern des verdampften Wassers und unter beständigem Umrühren gekocht.

Schiaparelli nennt seinen gelatinösen Spaltungskörper Saponetin, Greenish den seinen Melanthigenin, Funaro den seinen Seneginin.

Kobert nahm die Spaltung seiner Quillajasäure in verkorkten Arzneiflaschen, welche fest zugebunden waren, vor. Er kochte 6 Stun-

---

[1]) Riv. chim. med. farm., Bd. 1, 3, p. 69; Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie 1883, p. 1368.

[2]) Barth und Herzig, Ueber die Bestandtheile der Herniaria. Sitzungsbericht der Wiener Akad. der Wissensch., Bd. 98, 2 b, April 1889. Sep.-Abdruck.

den mit 1—2 %iger Salzsäure im Wasserbade. Die Spaltung war als beendet angesehen, wenn ein neues Erhitzen mit neuer Säure während 1stündiger Dauer keine Veränderung mehr ergab.

Die Spaltung meiner Saponine führte ich, in gleicher Weise, wie Barth und Herzig mit dem Saponin der Herniaria glabra verfahren hatten, aus. Die Substanzen wurden in Wasser gelöst, auf 100 ccm Lösung 2 ccm officineller Salzsäure hinzugefügt, in Glasröhren eingeschmolzen und die Röhren im Kanonenofen 3 Stunden lang allmählig bei einer Temperatur von 100—140° C. erhitzt. In dieser Zeit waren die Substanzen vollständig gespalten, da ein neues Erhitzen mit neuer Säure in der abfiltrirten Flüssigkeit keine Veränderung ergab. Nach dem Erkalten wurde der gelatinöse Körper auf ein tarirtes Filter gebracht, mit Wasser gut ausgewaschen, bei 110° C. so lange getrocknet, bis zwei auf einander folgende Wägungen übereinstimmten. Das zum Auswaschen benutzte Wasser wurde mit dem vom Sapogenin befreiten Filtrat vereinigt und in ihnen der Zuckergehalt bestimmt.

Nach Rochleder lässt sich das Saponin durch Kochen einer wässrigen Lösung mit verdünnter Salzsäure nicht vollkommen spalten; bei meinen Versuchen lässt sich jedoch nach der Spaltung niemals hinterher mit concentrirter Salzsäure oder Schwefelsäure nochmals Sapogenin abspalten.

Christophsohn meint, dass die Schwefelsäure sich weniger gut zu diesen Spaltungsversuchen als die Salzsäure eigne; erstere giebt nicht gleiche Mengen der abgespaltenen Körper, während letztere viel besser stimmende Zahlen für die erwähnten Körper gäbe.

Ich nahm auch Spaltungen mit verdünnter Schwefelsäure vor und bekam die gleichen Werthe.

Ich gehe jetzt zu den einzelnen Analysen über, wobei ich den gewonnenen Zucker zunächst einmal als Traubenzucker rechnen will.

1. Levantisches Sapotoxin.

Analyse 1. 0,296 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte beim Spalten in zugeschmolzenem Rohre mit 2 %iger Salpetersäure 0,067 Sapogenin und 0,1646 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet. Auch beim Sapogenin ist in dieser wie in allen folgenden Analysen die Asche bereits abgerechnet.

Analyse 2. 0,310 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte beim Spalten mit 2 %iger Salzsäure 0,0716 Sapogenin und 0,1728 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 3. 0,2939 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,068 Sapogenin und 0,1638 Glycose, titrirt mit Fehlingscher Lösung und als Dextrose gerechnet.

Analyse 4. 0,361 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,087 Sapogenin und 0,2027 Glycose, nach Fehling titrirt und als Dextrose gerechnet.

Analyse 5. 0,5819 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,141 Sapogenin und 0,3246 Glycose, titrirt nach Fehling und als

Dextrose berechnet. Bei der polariskopischen Bestimmung im Wild-schen Apparate ergab sich eine Ablenkung nach rechts, wie sie durch 0,345 Dextrose hervorgebracht sein würde.

2. Sapindus-Sapotoxin.

Analyse 1. 0,378 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,09 Sapogenin und 0,21 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 2. 0,284 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,068 Sapogenin und 0,158 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 3. 0,376 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,0894 Sapogenin und 0,208 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 4. 0,540 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,131 Sapogenin und 0,303 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet. Bei der polariskopischen Bestimmung im Wild'schen Apparate ergab sich eine Ablenkung nach rechts, wie sie durch 0,308 Dextrose hervorgebracht sein würde.

3. Sapotoxin Merck.

Analyse 1. 0,2471 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz ergab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,06 Sapogenin und 0,14 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Analyse 2. 0,504 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz ergab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,122 Sapogenin und 0,284 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Analyse 3. 0,3345 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,08 Sapogenin und 0,189 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Analyse 4. 0,7533 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz ergab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,1816 Sapogenin und 0,429 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet. Bei der polariskopischen Bestimmung im Wild'schen Apparate ergab sich eine Ablenkung nach rechts, wie sie durch 0,446 Dextrose hervorgebracht sein würde.

4. Chamälirin.

Analyse 1. 0,358 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz ergab bei der Spaltung mit 2 %iger Salzsäure im zugeschmolzenen

Rohre 0,16 Chamälirinin und 0,1622 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Analyse 2. 0,3872 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz ergab bei der Spaltung mit 2 %iger Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre 0,173 Chamälirinin und 0,1756 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 3. 0,4169 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung mit 2 %iger Salzsäure 0,186 Chamälirinin und 0,1879 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 4. 0,5728 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,2586 Chamälirinin und 0,262 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 5. 0,45 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,201 Chamälirinin und 0,204 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

5. Quillajasäure Merck.

Analyse 1. 0,231 aschenfrei gerechnete, trockene Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger HCl 0,079 Sapogenin und 0,1321 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 2. 0,3062 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,104 Sapogenin und 0,1752 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

Analyse 3. 0,364 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,1232 Sapogenin und 0,2086 Glycose, titrirt nach Fehling und als Dextrose gerechnet.

6. Senegin Merck.

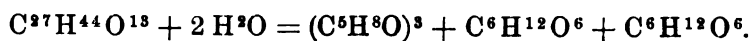
Analyse 1. 0,201 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Salzsäure 0,05 Seneginin und 0,119 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Analyse 2. 0,325 trockene, aschenfrei gerechnete Substanz lieferte bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2 %iger Schwefelsäure 0,084 Seneginin und 0,1936 Glycose, titrirt nach Fehling und auf Dextrose gerechnet.

Ich lasse jetzt eine Tabelle folgen, in welcher die Zuckermengen einmal als Dextrose gerechnet sind und in einem folgenden Stabe zur Hälfte als Dextrose und zur Hälfte als Galactose. Ich wurde dazu veranlasst durch Kiliani [1]), welcher nachwies, dass bei der Spaltung

[1]) Berl. chem. Ber. Jahrg. 28, 1890, I, p. 1555.

des Digitonins zwei Glycosen, und zwar Dextrose und Galactose, nach folgender Formel entstehen:

$$C^{27}H^{44}O^{13} + 2\,H^2O = (C^5H^8O)^3 + C^6H^{12}O^6 + C^6H^{12}O^6.$$

Es ist mehr als wahrscheinlich, dass bei vielen Saponinsubstanzen ebenfalls die genannten zwei Glycosen in gleichem Verhältniss entstehen. Ich habe daher die Hälfte des durch Titriren gefundenen Traubenzuckers in Galactose umgerechnet.

Uebersicht der Ergebnisse meiner Spaltungsanalysen.

Nummer der Analyse	Benennung der Substanz	Sapogenin in g	Sapogenin in Proc.	Glycose titrirt mit Fehling-scher Lösung nur auf Dextrose in g	Glycose titrirt mit Fehling-scher Lösung nur auf Dextrose in Proc.	Glycose gerechnet als Dextrose + Galactose in Proc.
I. 1.	levantisches Sapotoxin	0,067	23,17	0,1646	56,60	66,54
2.		0,072	23,09	0,1728	55,74	65,51
3.		0,068	23,13	0,1638	55,73	65,49
4.		0,087	24.09	0,2027	56,14	66,00
5.		0,141	23,04	0,3246	55,77	65,49
	Durchschnitt		23,30			65,81
II. 1.	Sapindus-Saponin	0,090	23,8	0,210	55,5	65,26
2.		0,068	24,2	0,158	55,6	65.37
3.		0,089	24,3	0,208	55,3	64,95
4.		0.131	24,2	0.303	56.1	65,95
	Durchschnitt		24.12			65.38
III. 1.	Sapotoxin Merck	0.060	24.3	0,140	56,6	66,54
2.		0,122	24,4	0,284	56,8	66,75
3.		0,080	23,9	0,189	56,5	66,42
4.		0.182	24,1	0,429	56,9	66,89
	Durchschnitt		24,17			66,65
IV. 1.	Quillajasäure	0,079	34.2	0.1321	57,18	67,22
2.		0,104	33.9	0.1752	57,21	67,25
3.		0,123	33,8	0.2086	57,30	67,36
	Durchschnitt		33.95			67,28
V. 1.	Senegin	0.050	25.10	0,119	59,2	69,59
2.		0,084	25.84	0,1936	59,5	69,95
	Durchschnitt		25,47			69,77
VI. 1.	Chamälirin	0.160	44,69	0,1622	45,30	53,25
2.		0.173	44,90	0,1756	45.35	53.31
3.		0.186	44,61	0.1879	45,06	52,97
4.		0.259	44,79	0,2620	45.70	53,74
	Durchschnitt		44,75			53,31

Vergleich der Spaltungsanalysen anderer Autoren mit den meinigen.

Benennung der Substanz	Autor	Spaltungsproducte in Proc.	
		Sapogenin	Glycose
Saponin der Quillajarinde	Christophsohn	36,00	63,60
Saponin der levantischen Seifenwurzel	Christophsohn	35,50	64,05
Saponin der Saponaria rub. . . .	Christophsohn	35,90	63,30
Saponin der Saponaria rub. . . .	Schiaparelli	54,13	49,58
Saponin der Kornrade-Samen . . .	Christophsohn	35,90	63,60
Quillajasäure	Kobert	33,30	56,78
Quillajasäure	Kruskal	33,98	57,23
Sapotoxin Merck	Kruskal	24,17	56,70
Levantisches Sapotoxin	Kruskal	23,30	55,98
Sapindus-Sapotoxin	Kruskal	24,10	55,60
Quillaja-Sapotoxin	Kobert	24,88	57,87
Senegin Merck	Kruskal	25,47	53,59
Senegin	Funaro	54,24	50,85
Digitonin	Kiliani	43,78	62,50
Melanthin	Greenish	55,60	45,40
Cyclamin	Klinger	65,38	20,07
Cyclamin	Mutschler	35,58	50,32

Die Glycose in der zweiten Tabelle ist von den Autoren fast ausschliesslich als Dextrose bestimmt worden mittelst Titration nach Fehling. Die Zahlen für die Spaltung des Digitonin von Kilani und des Senegin von Funaro habe ich nach den von diesen Autoren aufgestellten Spaltungsformeln berechnet, da mir die Menge der von diesen Autoren gefundenen Spaltungsproducte nicht bekannt ist. Die Glycosen meiner eigenen Versuche habe ich in der zweiten Tabelle des bequemeren Vergleichs wegen als Dextrose gerechnet angeführt.

Wie aus den vorhergehenden Tabellen ersichtlich ist, erhielt ich, von der Quillajasäure abgesehen, bei keiner Analyse volle hundert Procent Spaltungskörper, während infolge der Aufnahme von Wasser sogar mehr als 100 Procent hätten erwartet werden müssen. Ich kam daher auf die Vermuthung, dass ausser Sapogenin und Glycose noch ein dritter Körper, der grösstentheils in Lösung bleibt, abgespalten werde. Diese Vermuthung bekam dadurch noch mehr Wahrscheinlichkeit, dass die klare, vom Sapogenin abfiltrirte Flüssigkeit einen schönen aromatischen Geruch hatte, während Sapogenin und Glycose ja natürlich geruchlos sind. Falls wirklich ein dritter Körper bei der Spaltung der Saponinsubstanzen sich gebildet hatte, so verursachte offenbar dieser den Geruch.

Um auf die Spur dieses Körpers zu kommen, nahm ich die Spaltung aller von mir untersuchten Saponinsubstanzen in 80 %igem Alkohol, zu dem ich officinelle Salzsäure (auf 100 ccm Alkohol 2 ccm Salzsäure) hinzusetzte, vor. Nachdem die Spaltung beendet war, destillirte ich den Alkohol ab. Der Alkohol besass denselben aromatischen Geruch, den ich bei jeder Spaltung wahrgenommen hatte. Nachdem der abdestillirte Alkohol in der Kälte über Schwefelsäure verdunstet worden war, blieb in der That ein gelblicher bis brauner, harzartiger, aromatisch riechender Körper zurück.

Für das levantische Sapotoxin, für das Sapindus-Sapotoxin und Chamälirin bestimmte ich den in drei weiteren Analysen nach dem Verdunsten des Alkohols zurückgebliebenen Rückstand quantitativ und fand:

1) 0,425 trockenes, aschenfrei gerechnetes levantisches Sapotoxin gab bei der Spaltung in 2 %iger alkoholischer Salzsäure

0,104 = 24,47 % Sapogenin
0,237 = 55,76 % Dextrose resp. 65,45 % Dextrose + Galactose
0,050 = 13,17 % harzartigen Rückstand

in Summa 93,40 % resp. 103,09 %.

2) 0,368 trockenes, aschenfrei gerechnetes Sapindus-Saponin gab bei der Spaltung in 2 %iger alkoholischer Salzsäure

0,0871 = 23,66 % Sapogenin
0,2040 = 55,43 % Dextrose resp. 64,81 % Dextrose + Galactose
0,0636 = 17,28 % harzartigen Rückstand

in Summa 96,37 % resp. 105,79 %.

3) 0,521 trockenes, aschenfrei gerechnetes Chamälirin gab bei der Spaltung in 2 %iger alkoholischer Salzsäure

0,2340 = 44,91 % Chamälirinin
0,2380 = 45,68 % Dextrose resp. 53,45 % Dextrose + Galactose
0,0476 = 9,13 % harzartigen Rückstand

in Summa 99,72 % resp. 107,49 %.

Es wird wohl nicht zu viel gesagt sein, wenn ich zu behaupten wage, dass die Spaltung einiger Saponinsubstanzen nicht glatt Sapogenin und Glycose ergiebt, sondern dass bei der Spaltung sich ein dritter Körper, von dessen Eigenschaften nur die Flüchtigkeit bekannt ist, bildet. Ob dieser Körper bei allen drei von mir untersuchten Saponinen der gleiche ist, konnte ich nicht feststellen, da ich auf denselben zu spät aufmerksam wurde. Da er flüchtig ist, so wird seine Menge wohl noch grösser sein, als ich sie angegeben habe. Freilich kann man mir auch den Einwand machen, dass meine Harzsubstanz erst ein secundäres Product sei, entstanden durch die lange Erhitzung der Glycosen mit Säure im zugeschmolzenen Rohre. Ich will dies nicht ganz in Abrede stellen; immerhin verdient diese Sache eine eingehende weitere Untersuchung.

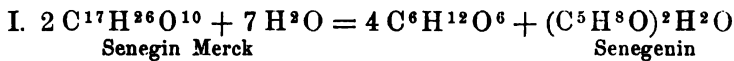
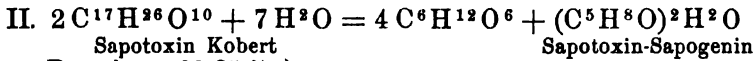
Versuchen wir nun einmal, uns die Spaltung der Saponinsubstanzen chemisch klar zu machen, so thun wir gut, zunächst einmal von dem dritten Körper ganz abzusehen und uns zunächst lediglich an die von Funaro und Kiliani verbürgte Thatsache zu halten, dass auf ein Molekül der Saponinsubstanz unter Wasseraufnahme neben einer Sapogeninsubstanz zwei Moleküle Glycose entstehen, von denen nach Kiliani das eine Galactose und das andere Dextrose ist. Wir erhalten also die allgemeine Formel:

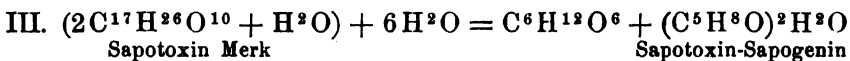
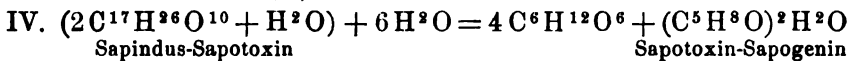
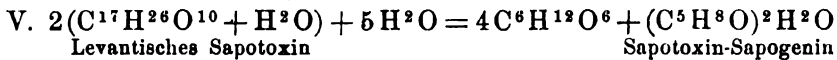
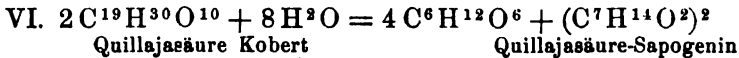
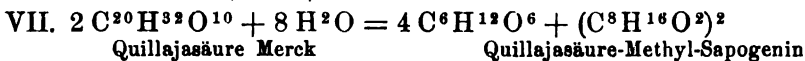
Saponinsubstanz + $x H^2O = C^6H^{12}O^6 + C^6H^{12}O^6$ + Sapogeninsubstanz.

Nun habe ich selbst zwar keine Saponinart analysirt, aber es liegen neue Analysen, z. B. von Funaro, von Kiliani und von Barth und Herzig [1]), sowie ältere von Rochleder und von Schiaparelli vor.

[1]) Wiener Monatshefte für Chemie, Jahrg. **10**, 1889, p. 161.

Rochleder gab ihm die Formel $(C^7H^{11}O)^2$
Barth und Herzig „ „ $(C^7H^{11}O)^2O$
Kiliani „ „ $(C^5H^8O)^3$
Funaro „ „ $(C^5H^8O)^4O^3$
Schiaparelli „ „ $2[(C^5H^8O)^4O^3] + H^2O$.

Ich habe nun zunächst versucht, ein Multiplum von C^5H^8O, eventuell unter Hydratbildung in obige Formel einzusetzen und probirt, ob dann die sich aus der Formel berechneten Mengen von Sapogenin zu den von mir und von Prof. Kobert gefundenen einigermassen passen, wobei ich mir allerdings gleich sagte, dass die gefundenen Mengen wohl durchweg infolge Verunreinigung mit Resten des dritten Spaltungskörpers etwas zu hoch ausgefallen sein mögen. In der That habe ich nun Formeln aufstellen können, welche zu meinen Annahmen wenigstens annähernd passen:

I. $2C^{17}H^{26}O^{10} + 7H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$
Senegin Merck — Senegenin
Berechnet 23,85 % / Gefunden 25,47 % } Senegenin.

II. $2C^{17}H^{26}O^{10} + 7H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$
Sapotoxin Kobert — Sapotoxin-Sapogenin
Berechnet 23,85 % / Gefunden 24,88 % } Sapotoxin-Sapogenin.

Das zu dieser Analyse von Prof. Kobert benutzte Sapotoxin gehörte zu der Portion, welche infolge langen Trocknens im Vacuum die Zusammensetzung $C^{17}H^{26}O^{10}$ (ohne Wasser!) hatte. Er hat mir diese Analyse, welche nicht bisher veröffentlicht war, privatim mitgetheilt.

III. $(2C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O) + 6H^2O = C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$
Sapotoxin Merk — Sapotoxin-Sapogenin
Berechnet 23,31 % / Gefunden 24,18 % } Sapotoxin-Sapogenin.

IV. $(2C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O) + 6H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$
Sapindus-Sapotoxin — Sapotoxin-Sapogenin
Berechnet 23,31 % / Gefunden 24,12 % } Sapotoxin-Sapogenin.

V. $2(C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O) + 5H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$
Levantisches Sapotoxin — Sapotoxin-Sapogenin
Berechnet 22,79 % / Gefunden 23,30 % } Sapotoxin-Sapogenin.

VI. $2C^{19}H^{30}O^{10} + 8H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^7H^{14}O^2)^2$
Quillajasäure Kobert — Quillajasäure-Sapogenin
Berechnet 31,10 % / Gefunden 30,30 % } Quillajasäure-Sapogenin.

VII. $2C^{20}H^{32}O^{10} + 8H^2O = 4C^6H^{12}O^6 + (C^8H^{16}O^2)^2$
Quillajasäure Merck — Quillajasäure-Methyl-Sapogenin
Berechnet 33,33 % / Gefunden 34,04 % } Quillajasäure-Methyl-Sapogenin.

Man wird vielleicht darüber erstaunt sein, wie ich, ohne ein einziges Sapogenin analysirt zu haben, solche Formeln habe aufzustellen

wagen können. Ich gestehe, dass ich dieselben gar nicht selbst aufgestellt habe, sondern dass sie von Prof. Kobert herrühren. Jedenfalls ergänzen sie meine Verbrennungsanalysen, indem sie wie jene es recht wahrscheinlich machen, dass die verschiedenen Sapotoxinarten aus Quillajarinde, Seifennüssen, Senegawurzel und weisser Seifenwurzel sich chemisch nur durch die verschiedene Menge von Hydratwasser unterscheiden[1]) und daher identische Spaltungsproducte liefern. Obige Formeln zeigen weiter, dass die beiden Quillajasäuren in der That von den Sapotoxinen wesentlich verschieden zusammengesetzt sind und daher auch ein anderes Spaltungsproduct liefern, unter einander aber nur durch eine Methylgruppe verschieden sind. Dieser Zusammenhang beider drückt sich auch in ihren Spaltungsproducten aus. Wenn, wie ich nicht ohne Grund vermuthe, dem Sapogenin von Rochleder mit mehr Recht die Formel $(C^7H^{12}O)^2$ statt $(C^7H^{11}O)^2$ zukommt, so haben wir es hier mit dem Hydrat desselben $C^7H^{12}O + H^2O = C^7H^{14}O^2$, sowie mit dessen Methylderivat $C^8H^{16}O^2$ zu thun. Dass man die sechste und siebente Gleichung auch durch 2 dividiren kann, ist selbstverständlich.

Dass zu obigen Formeln meine Zuckermengen nicht passen, kommt auf Rechnung des entstandenen dritten Körpers, dessen Entstehen ich natürlich durch keine Gleichung ausdrücken kann.

Vom Chamälirin habe ich schon oben (S. 29) behauptet, dass es den übrigen Saponinsubstanzen fern steht; die Spaltung hat dies bestätigt, indem die gefundene Chamälirininmenge sich durch keine analoge Gleichung ausdrücken liess.

Weiteren Arbeiten unseres Institutes bleibt es vorbehalten, Elementaranalysen der verschiedenen Sapogeninsubstanzen anzustellen, wodurch die Berechtigung oder Nichtberechtigung der obigen Kobertschen Gleichungen dargethan werden wird.

VII. Eigenschaften der Sapogenine.

Das nach dem Reinigen durch Thierkohle erhaltene Sapogenin stellte fast in allen Fällen eine weissliche Masse, die beim Trocknen im Trockenofen sich etwas bräunt, dar. In Wasser ist jedes derselben unlöslich; alle aber sind gut löslich in Alkohol, namentlich in verdünntem, ebenso in Aether, Methylalkohol, kohlensaurem Alkali, Kali- und Natronlauge und auch in Ammoniak. Durch verdünnte Säuren werden sie wieder aus der Alkalilösung ausgefällt. Leicht löslich sind sie auch in Eisessig. Aus letzterem Lösungsmittel gelang es Barth und Herzig, ihr Oxysapogenin und das in der Fabrik von Trommsdorf dargestellte Sapogenin schön krystallinisch zu erhalten. Ebenso erhielten sie Krystalle durch Umkrystallisiren aus ätherischer und alkoholischer Lösung.

---

[1]) Eine Identität geht daraus natürlich nicht hervor, wie ich schon hier betonen möchte.

Mir gelang es leider nicht, aus diesen Lösungsmitteln ein in wässriger Lösung abgespaltenes Sapogenin krystallinisch zu erhalten. Wenn ich aber die Spaltung der Saponine in alkoholischer Lösung vornahm, so zeigte beim Abdestilliren des Alkohols, Entfernen der Glycose durch Auswaschen mit Wasser und Lösen des Filterrückstandes in Alkohol, beim Verdunsten des letzteren das Sapogenin krystallinische Structur.

Das Spaltungsproduct des Chamälirin schied sich zum grössten Theil in Form von schwarzen Klumpen aus; theilweise blieb es auch an den Wandungen des Rohres kleben und konnte durch Lösen in Alkohol nur als sehr dunkles Fluidum erhalten werden. Das Spaltungsproduct der anderen Saponinsubstanzen schied sich dagegen in hellen gelatinösen Flocken aus.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbten sich alle meine Sapogenine violett, welche Färbung einige Stunden anhielt.

Das erhaltene Glycosengemisch war in allen Fällen rechtsdrehend. Sein Rotationsvermögen war grösser als das des Traubenzuckers.

Lehmann und Mori[1]) fanden, dass durch das Rösten der Kornradesamen die Giftigkeit derselben aufgehoben wird. Es liegt nahe anzunehmen, dass beim Röstprocess das Saponin derselben in seine Spaltungsproducte, welche ungiftig sind, zerfällt. Dafür spricht auch der Umstand, dass nach dem Rösten der Zuckergehalt um 3,3 % grösser war als vorher. Ich versuchte daher, meine Saponinsubstanzen, in wenig Wasser gelöst, ohne Zugabe von Säuren zu spalten. Das Ergebniss war, dass nach dreistündigem Erhitzen bei 120—140° C. die Saponine vollständig gespalten waren. Leider bekam ich die Arbeit von Lehmann erst in die Hände, nachdem ich meine Spaltungsanalysen schon mit Salzsäure oder Schwefelsäure ausgeführt hatte; sonst hätte ich gewiss alle Spaltungen ohne Säure ausgeführt. Die Untersuchung der abgespaltenen Glycosen wird dabei eine viel einfachere werden.

VIII. Quantitative Bestimmung des Saponingehalts der Drogen.

Auf die Reaction, dass eine wässrige Lösung von Saponin mit Barytwasser einen Niederschlag giebt, der in gesättigtem überschüssigem Barytwasser fast unlöslich ist, wurde von Christophsohn eine Methode der quantitativen Bestimmung der Saponinsubstanzen basirt.

Zur Controlle dieser Methode habe ich eine zweite in Anwendung gebracht, welche auf der Extraction des durch Eintrocknen eines wässrigen Drogen-Decocts mit Magnesia usta erhaltenen Rückstandes mit absolutem Alkohol in der Hitze beruht. Beide Methoden, die von Christophsohn und von mir, gaben fast mit einander übereinstimmende Resultate und scheinen daher zur quantitativen Bestimmung der Saponine beide bis zu einem gewissen Grade brauchbar zu sein.

[1]) Archiv für Hygiene, Bd. 9, 1889, p. 257.

Die Ausführung der Bestimmung nach Christophsohn geschah in folgender Weise: Eine gewogene Menge der gröblich gepulverten Droge wurde wenigstens 3mal (ich kochte so lange aus, bis das Decoct nicht mehr schäumte) mit relativ viel destillirtem Wasser ausgekocht; die vereinigten wässrigen Decocte wurden, da sie sehr langsam filtrirten, auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum gebracht, mit Alkohol in der Hitze versetzt und filtrirt. Der Filterrückstand wurde dann noch mit Alkohol wiederholt ausgekocht, diese alkoholischen Decocte ebenfalls heiss filtrirt und mit dem ersten Filtrate vereinigt. Nachdem der Alkohol abdestillirt war, wurde der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit gesättigtem Barytwasser versetzt, gut umgerührt und der ausgeschiedene Saponinbaryt auf einem getrockneten tarirten Filter gesammelt. Dieser Niederschlag wurde so lange mit gesättigtem Barytwasser ausgewaschen, bis letzteres farblos durchs Filter ging, hierauf wurde er zuerst im Trockenschrank, dann im Trockenofen bei 110° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die letzte Wägung ergab nach Abzug des Filtergewichts die Saponinbarytmenge. Der Saponinbaryt wurde sodann nebst dem Filter in einen tarirten Porzellantiegel gebracht und sehr lange intensiv geglüht, bis die Asche fast weiss war. Sie wurde nach dem Erkalten gewogen und ihr Gewicht von dem des Saponinbarytes in Abzug gebracht. Die Differenz ergab die Menge des vorhanden gewesenen Saponins.

Ich kann nicht unterlassen zu bemerken, dass diese Methode chemisch drei Mängel hat, welche bei ungeschickter Ausführung zu gänzlich falschen Ergebnissen führen müssen. Der erste besteht darin, dass man leicht Lactosin mit in den Barytniederschlag bekommt; der zweite darin, dass das gewogene Filter nicht mit Wasser, sondern nur mit gesättigter Barythydratlösung gewaschen werden darf, mithin immer einen zu hohen Wägungswerth ergeben muss. Der dritte, schon von Christophsohn selbst hervorgehobene, besteht darin, dass beim gewöhnlichen Glühen des Filters mit dem Saponinbarytniederschlag ein Gemisch von relativ wenig Barythydrat mit relativ viel Baryumcarbonat entsteht. Um das Gewicht der darin noch enthaltenen CO^2 wird die Menge des gefundenen Saponins zu niedrig ausfallen. Beide Fehler corrigiren sich einigermassen gegenseitig. Jedenfalls bedarf diese Methode immer einer Controllbestimmung nach einer anderen Methode, wie dies ja auch schon Christophsohn selbst zur Anwendung noch einer zweiten Methode veranlasst hat. Ich würde sie überhaupt nicht in Anwendung gezogen haben, wenn sie nicht etwas modificirt von Dragendorff [1]) ausdrücklich empfohlen und erst kürzlich wieder von Ludwig Reuter [2]) angewandt worden wäre. Auch E. Schmidt empfiehlt dieselbe ohne irgend welche Bedenken. Nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse meiner Bestimmungen.

---

[1]) G. Dragendorff, Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzentheilen. Göttingen 1882, p. 66. Die CO^2 des kohlensauren Baryts wird hier in Abrechnung gebracht.

[2]) L. Reuter, Beiträge zur Kenntniss der Senegawurzel. Archiv der Pharmacie, Bd. 227, 1889, p. 316.

Tabelle der quantitativen Saponinbestimmung in den Drogen mittelst Baryt nach Christophsohn.

Name der Droge	Gewicht der Droge		Wassergehalt der Droge		Saponinbaryt, bei 110° C. getrocknet	Asche des Saponinbaryt	Saponin		
	lufttrocken	bei 110° C. getrocknet	absolut	in Procenten			absolut	in Procenten	
Radix Saponariae albae	10,0	8,8891	1,1109	11,109	2,835	1,9867	0,8483	8,48	Durchschnitt 8,89
	5,0	4,4445	0,5555	11,109	1.256	0,8238	0,4322	8,64	
	10,0	8,8891	1,1109	11,109	2,823	2,0169	0,8062	8,06	
Radix Chamaelirii lutei	5,0	4,4480	0,5520	11,040	0,983	0,5180	0,4650	9,30	Durchschnitt 9,55
	10.0	8,8960	1,1040	11,040	2,020	1,0360	0,9840	9,84	
	5,0	4.4480	0.5520	11,040	0,976	0,5010	0,4750	9,50	
Fructus Sapindi Saponariae	10,0	8.8770	1.1230	11.230	2.255	1,6201	0.6348	6.35	Durchschnitt 6,34
	10.0	8,8770	1,1230	11.230	2.218	1,5937	0,6243	6,24	
	10,0	8,8770	1.1230	11,230	2.281	1,6389	0,6421	6,42	

Der Saponingehalt des letzten Stabes bezieht sich auf die lufttrockenen Drogen.

Das zweite Verfahren, welches von mir zur Bestimmung des Saponingehaltes meiner Drogen angewandt wurde, ist folgendes:

Die Drogen wurden mit destillirtem Wasser so lange wiederholt ausgekocht, bis das Decoct beim Schütteln nicht mehr schäumte. Die vereinigten Decocte wurden auf dem Wasserbade concentrirt und mit Magnesia usta unter Umrühren bis zur Trockne verdunstet. Die erhaltene Magnesiasaponinmasse wurde mit absolutem Alkohol in der Hitze erschöpft und filtrirt. Das Filtrat war bei Chamaelirium farblos, bei Saponaria alba und Sapindus Saponaria nicht ganz farblos, aber klar. Der Alkohol zerlegt die äusserst schwache Verbindung der Magnesia mit dem Saponin und führt das letztere in Lösung über, während die Magnesia ungelöst zurückbleibt und viele sonst in Alkohol lösliche Stoffe zurückhält. Die mit Alkohol erschöpfte, kaum noch saponinhaltige Magnesiamasse wurde jetzt mit destillirtem Wasser ausgekocht, filtrirt, das Filtrat mit noch etwas Magnesia usta zur Trockne verdunstet und wieder mit Alkohol wie oben erschöpft. Die erhaltenen alkoholischen Auszüge von Saponaria alba und Sapindus Saponaria wurden auf 24 Stunden in die Kälte gestellt, das ausgeschiedene Saponin auf ein gewogenes Filter gebracht, getrocknet und gewogen. Bei Chamaelirium wurden die alkoholischen Auszüge in eine tarirte Schale gebracht, der Alkohol verdunstet, der Rückstand bei 110° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocket und gewogen.

Diese Methode hat mit der vorigen den einen Fehler gemeinsam, dass leicht etwas Lactosin statt Saponin mit gewogen wird. Ich würde sie daher gern vervollständigt haben durch Abspaltung des Sapogenins und Wägung des letzteren nach dem Vorgange von Christophsohn; allein meine Sapogeninmengen stimmen mit den von Christophsohn so wenig überein, dass ich mich nicht entschliessen konnte, die Christophsohn'schen Werthe (10 Theile Saponin = 3,58 Theile Sapo-

genin) zu benutzen. Ich hoffe später meine eigenen Sapogeninbestimmungen so genau zu machen, dass sie sich zu einer einwandfreien Saponinbestimmung in Drogen mit nur einer Saponinsubstanz verwenden lassen werden.

Tabelle der quantitativen Saponinbestimmung in den Drogen mittelst Magnesia nach Greene.

Name der Droge	Gewicht der Droge		Wassergehalt der Droge		Saponingehalt der Droge		
	lufttrocken	bei 110° C. getrocknet	absolut	in Procenten	absolut	in Procenten	
Radix Saponariae albae	2.0	1,7778	0,2222	11,109	0,166	8,30	Durchschnitt 7,96
	2,0	1,7778	0,2222	11,109	0,149	7,45	
	2,0	1,7778	0.2222	11,109	0,162	8,12	
Radix Chamaelirii lutei	2.0	1,7792	0,2208	11,040	0,196	9,80	Durchschnitt 9,52
	2.0	1,7792	0,2208	11,040	0,192	9,60	
	2.0	1,7792	0,2208	11.040	0,183	9,15	
Fructus Sapindi Saponariae	5,0	4,4385	0,5615	11,230	0,297	5,85	Durchschnitt 6,13
	5.0	4,4385	0,5615	11,230	0,312	6.24	
	5,0	4,4385	0,5615	11,230	0,315	6.30	

Der Saponingehalt des letzten Stabes bezieht sich auf die lufttrockenen Drogen.

Vergleich der Ergebnisse beider Methoden.

Name der Droge	Barytmethode	Magnesiamethode	Durchschnitt beider Methoden
Radix Saponariae albae .	8,39	7,96	**8,17**
Radix Chamaelirii lutei .	9,55	9,52	**9,53**
Fructus Sapindi Saponariae	6,34	6,13	**6,23**

Wie man sieht, stimmen zwar beide Methoden einigermassen in ihren Ergebnissen überein, aber von den Zahlen, welche Christophsohn für seine weisse Seifenwurzel erhielt (13—15 % Saponin), weichen sie enorm ab. Vielleicht stammten freilich seine Präparate von einer anderen Species der Gypsophila als die meinigen.

C. Pharmakologisches.

Die ersten Versuche über die Wirkung eines Saponins stellten Derosne, Henry und Payen[1]) im Jahre 1841 dar. Sie gewannen dasselbe aus der Monesiarinde.

[1]) Derosne, Henry und Payen, Examen. chim. et méd. du Monesia 1841; Schmidt's Jahrbücher 1841, p. 287.

1842 stellten Malapert und Bonneau[1]) Untersuchungen mit dem Saponin der Kornradesamen an. Diese Forscher hielten das von ihnen untersuchte Saponin für identisch mit dem aus der Seifenwurzel dargestellten.

Natanson, der im Jahre 1867 mit dem Saponin der Kornradesamen experimentirte, fand, dass dasselbe viel stärker als das Seifenwurzelsaponin wirksam ist.

Durch die Arbeit von Natanson angeregt, untersuchte Pelikan[2]) in demselben Jahre die Saponine der Quillajarinde, Kornradesamen und der Senegawurzel und fand, dass das Saponin der Kornradesamen am stärksten, das der Senegawurzel am schwächsten wirke.

Ausser diesen ersten Arbeiten existirt aber noch eine grosse Reihe weiterer Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen einzelner Saponinsubstanzen, die ich hier nicht inhaltlich besprechen kann. Es sind dies die Arbeiten von Quevenne[3]), Scharling[4]), Schroff[5]), Buchheim und Eisenmenger[6]), Köhler[7]), Dragendorff und Böhm[8]), Eulenburg[9]), Fedotow[10]), Przybyszewsky[11]), Keppler[12]), Lautenbach[13]), Greene[14]), Scherschenewitsch[15]), Loque Marius[16]), Lhomme[17]), Kobert[18]), Atlass, Tufanow und Bjelkin[19]). Wegen des Inhaltes dieser Arbeiten verweise ich auf die im ersten Bändchen dieser Institutsarbeiten gemachten Angaben.

---

[1]) Journal de pharmacie et de chimie [3. série], T. **10**, 1846, p. 339.

[2]) Gaz. méd. de Paris, Vol. **22**, 1867, Nr. 45; Berl. klin. Wochenschr. 1867, Nr. 36, p. 186.

[3]) Quevenne, Journal de Pharmacie, T. **22** u. **23**, 1836—1837.

[4]) Diese Arbeit wird ebenso wie die von Natanson von mir weiter hinten in diesem Bändchen besprochen werden.

[5]) Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1868.

[6]) Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Dissertation. Giessen 1869.

[7]) H. Köhler, Die locale Anästhesirung durch Saponin. Halle 1873.

[8]) Vergl. die schon mehrfach citirte Arbeit von Christophsohn. Dissertation. Dorpat 1874.

[9]) Eulenburg, Die hypodermatische Injection der Arzneimittel, 1875, p. 261.

[10]) Fedotow, Materialien zur Erklärung der Wirkung des Saponins auf den thierischen Organismus. Dissertation. Kiew 1875 (russisch).

[11]) Przybyszewsky, Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. **5**, 1876, p. 137.

[12]) Keppler, Berl. klin. Wochenschr. Bd. **14**, 1878, Nr. 32—34.

[13]) Lautenbach, Journal of nervous and mental diseases 1879, April and July.

[14]) Greene, Philadelphia Med. Times, August 1880, p. 365. Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1880, Bd. **1**, p. 465.

[15]) Scherschenewitsch, Ueber die Wirkung des Chlorals, Chloroforms und Saponins auf die rothen Blutkörperchen. Dissertation. St. Petersburg 1881 (russisch).

[16]) Loque Marius, De la Saponaire et de la Saponine. Thèse de l'École supérieure de Pharmacie. Paris 1882.

[17]) M. J. Lhomme, Étude expérimentale sur l'action physiologique de la Saponine. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1883.

[18]) Kobert, Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. **23**, 1887, p. 252.

[19]) Bjelkin, Materialien zur Erforschung der Quillajarinde etc. Inaugural-Dissertation. Moskau 1888. Die Arbeit bestätigt die Angaben von Kobert und Pachorukow.

Im Nachfolgenden werde ich in aller Kürze die Versuche, welche ich mit freundlicher Beihilfe von Prof. Kobert mit meinen drei Saponinsubstanzen ausgeführt habe, wiedergeben.

I. Versuche über die Wirkung meiner Substanzen bei intravenöser Injection.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 1. Es wird einer Katze von 1600 g in die Vena jugularis 35 mg Gift injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **21,8 mg.**

X. 3. 11 h. Injection. In den ersten 2 Stunden nach der Vergiftung keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten.
3 h. Thier hat starke Krämpfe; Seitenlage. Kein Durchfall, kein Erbrechen.
4 h. Tod, also **5 Stunden** nach der Vergiftung, unter Lähmungserscheinungen.

Sectionsbefund: Alles normal, auch im Herzen keine Blutungen. Darmschleimhaut blass.

Versuch 2. Einer Katze von 4400 g wird in die Vena jugularis 26 mg Gift injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **6,4 mg.**

X. 4. 11 h. 20 m. Injection. Gleich danach Thier scheinbar noch normal.
1 h. 30 m. Erbrechen und Durchfall.
4 h. Starke Schwäche, Apathie. Das Thier lässt sich durch starkes Rütteln nicht aus seinem Sopor aufstören.
7 h. Starke Krämpfe. In den Pausen wieder der alte soporöse Zustand.
12 h. Tod, also nach etwa **12 Stunden.**

Sectionsbefund: In der linken Herzkammer starke subendocardiale Blutungen; im Darm keine Blutungen noch sonstige Veränderungen.

Versuch 3. Einer Katze von 2400 g wird in die Jugularvene 13 mg Gift einverleibt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **5,4 mg.**

X. 5. 11 h. 20 m. Vergiftung. In den ersten Stunden danach nichts Bemerkenswerthes.
5 h. 30 m. Tod, also nach **6 Stunden.** Vor dem Tode starke Krämpfe. In den Pausen völlige Apathie.

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle findet sich etwas klare gelbe Flüssigkeit, welche blasig ist und an Seifenschaum erinnert. In der linken Herzkammer an einigen Stellen Blutungen unter dem Endocard. Darm normal.

Versuch 4. Katze von 3100 g erhält in die Vena jugularis 13 mg Sapotoxin, d. h. pro Kilo Katze **4,1 mg.**

X. 6. 12 h. Injection. 2 Stunden bleibt das Thier normal.
3 h. Erbrechen und Durchfall.
7 h. Apathie, Schwäche, die bis zum Tode immer noch zunehmen.
12 h. Tod, also nach **12 Stunden.**

Sectionsbefund: Blutungen in der linken Herzkammer unter dem Endocard. Sonst alle Organe makroskopisch normal.

Versuch 5. Es wird einer Katze von 3100 g 13 mg Gift in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **3,1 mg.**

X. 9. 11 h. 30 m. Vergiftung. In den ersten 5 Stunden kein Erfolg.
7 h. Erbrechen, aber kein Durchfall.

X. 10. 8 h. Vollständige Lähmung der Extremitäten. Puls und Herzschlag aber noch regelmässig.
8 h. 20 m. Zuckungen am Kopfe.
8 h. 40 m. Tod, also nach **21 Stunden.**

Sectionsbefund: wie im vorigen Versuche; in der Harnblase befindet sich Harn, in welchem sich recht viel Eiweiss nachweisen lässt.

Versuch 6. In die Vena jugularis wird einer Katze von 4000 g 12 mg Sapotoxin injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **3 mg.**
X. 13. 11 h. 15 m. Injection. Im Laufe des Tages nichts Abnormes.
14. 8 h. Seitenlage und starke Krämpfe.
8 h. 30 m. Tod, also nach **21 Stunden.**

Sectionsbefund: Nach Eröffnung der Bauchhöhle sieht man am grossen Netz zahlreiche Blutaustritte, besonders in der Umgebung der Venen; ebensolche finden sich auch unter der Kapsel der linken Niere. Harn hellgelb, aber trübe; in demselben viel Eiweiss. Blasenschleimhaut blass. Magenschleimhaut der grossen Curvatur entsprechend stark geröthet. Im Darm reichliche Mengen von Galle. Im mittleren Dünndarm an einzelnen Stellen die Schleimhaut verdickt und stark mit Blut überfüllt, ja sogar mit bluthaltigem Schleime bedeckt, an manchen Stellen sogar Klumpen von geronnenem Blut. Im linken Herzen, aber nur im Ventrikel, zahlreiche punktförmige bis linsengrosse Blutaustritte unter dem endocardialen Ueberzug.

Versuch 7. Einer Katze von 2200 g werden 5 mg Gift in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **2,2 mg.**
X. 18. 11 h. 10 m. Injection. Während des ganzen Tages bleibt das Thier anscheinend normal.
19. Verweigert die Aufnahme von Nahrung; Apathie, Schlafsucht.
20. 9 h. Liegt wie todt auf der Seite; hin und wieder starke Krämpfe.
10 h. 10 m. Tod, also nach **47 Stunden.**

Sectionsbefund: Im Bauchraum etwas gelbliche Flüssigkeit. Im oberen Theil des Dünndarms einzelne stark geröthete Stellen, mit Austritt von etwas Blut in die Schleimhaut. Im unteren Dünndarm keine Veränderung, dagegen ist im oberen Theil des Dickdarms die Schleimhaut an vielen Stellen stärker geröthet als normal; vereinzelte derartige Stellen finden sich noch dicht vor dem Anus. In der linken Kammer des Herzens in dem einen Papillarmuskel eine kleine Blutung; im Vorhof nichts.

Versuch 8. Katze, 2500 g. Injection in die Vena jugularis von 5 mg Sapotoxin, d. h. pro Kilo Körpergewicht **2 mg.**
X. 21. 10 h. Vergiftung. } Im Uebrigen im Laufe des Tages nichts
10 h. 50 m. Erbrechen. } Besonderes.
22. 9 h. Tod, also nach **28 Stunden,** unter heftigen Krämpfen.

Sectionsbefund: Mässiger Erguss von blutig gefärbtem Serum in der Bauchhöhle. Darmschleimhaut kaum geröthet. Im Herzen und in der Lunge keine Veränderungen.

Versuch 9. Es wird einer Katze von 3200 g in die Vena jugularis 6 mg Sapotoxin einverleibt, d. h. pro Kilo Katze **1,9 mg.**
X. 25. 4 h. 10 m. Injection. Den Tag über nichts Abnormes.
25. Verweigert die Aufnahme von Nahrung. Schlafsucht, Apathie.
27. Status idem.
28. Die Katze erholt sich, nimmt wieder Nahrung an.
29. Katze vollständig erholt.

Versuch 10. Einer Katze von 2000 g werden 2 mg Gift in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **1 mg.**
XI. 10. 12 h. 30 m. Injection.

Weder gleich nach der Injection, noch nach einigen Tagen treten Krankheitserscheinungen auf.

Versuch 11. Es wird einer Katze von 2300 g 7 mg nach dem Verfahren von Greene dargestelltes Sapotoxin in die Vena jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Katze **3 mg.**

XI. 12. 4 h. 30 m. Injection. Keine Wirkung.
13. Das Thier noch ganz normal.
14. 12 h. 20 m. Erbrechen und starker Durchfall.
15. 9 h. Seitenlage, Krämpfe.
10 h. 20 m. Tod, also nach **66 Stunden.**

Sectionsbefund: Herz normal, im Dünndarm, namentlich in der oberen Hälfte, speciell im Duodenum, die Schleimhaut an vielen Stellen sehr blutreich, aber ohne Blutaustritte. Unter dem serösen Ueberzug der Lunge multiple kleine, etwa linsengrosse Blutaustritte.

Versuch 12. Es wird einer Katze von 2600 g 20 mg nach der Stütz'schen Methode regenerirtes und dadurch entgiftetes Sapotoxin in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **7,7 mg.**

XI. 20. 12 h. 20 m. Injection.

Weder gleich nach der Injection, noch nach einigen Tagen, zeigte das Thier die geringsten Krankheitserscheinungen.

Versuch 13. Es wird einer Katze von 1500 g 86 mg durch energische Barytbehandlung ungiftig gemachtes Sapotoxin in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **57 mg.**

XI. 22. 11 h. 30 m. Injection.

Es treten weder sofort noch später irgendwelche Krankheitserscheinungen auf.

Diese Versuche zeigen, dass das Sapotoxin der Saponaria alba in seinen Wirkungen vom Blute aus dem aus der Quillajarinde von Kobert und Pachorukow dargestellten in qualitativer Hinsicht sehr ähnlich ist, ohne indessen damit identificirt werden zu können.

Aehnlichkeiten: Bei beiden Giften bestehen die Symptome in vita in Lähmung des Centralnervensystems mit gelegentlich auftretenden intercurrenten Krämpfen und Erbrechen. Bei beiden Vergiftungen erweisen sich als die constantesten Befunde bei der Section Darmentzündung und subendocardiale Blutaustritte. Beide Gifte werden durch das Barytverfahren abgeschwächt; beide werden durch das Acetylverfahren so gut wie ungiftig.

Unterschiede beider Vergiftungen: 1) Das Sapotoxin der Quillajarinde tödtet nach Pachorukow noch bei 0,5 mg pro Kilo Thier, das der Saponaria alba erst bei 2,0 mg. 2) Die anatomischen Veränderungen sind bei dem Quillajarindengift viel stärker ausgesprochen und erstrecken sich bei grossen Dosen auf die verschiedensten Organe, während bei dem levantischen Sapotoxin noch nach 22 mg pro Kilo gar keine groben Veränderungen beobachtet wurden.

Da nun die Elementaranalyse bei beiden Sapotoxinarten gleiche Ergebnisse geliefert hat, so müssen wir annehmen, dass in der weissen Seifenwurzel das Sapotoxin in einem bereits theilweise entgifteten Zustande präformirt enthalten ist, was durch die Elementaranalyse bekanntlich nicht nachgewiesen werden kann.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 14. Einer anscheinend gesunden Katze von 2200 g werden 13 mg Gift in die Vena jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Katze **6 mg.**

XI. 2. 10 h. 30 m. Injection. Gar kein Erfolg.

XI. 5. 11 h. Da noch immer keine Krankheitssymptome auftreten, so werden derselben Katze jetzt 13 mg in die andere Halsvene eingespritzt, d. h. im Ganzen bekam die Katze jetzt pro Kilo **12 mg.** In den nächsten 12 Stunden kein Erfolg.
6. 4 h. Thier liegt gelähmt; Athemnoth.
5 h. 30 m. Liegt wie todt, Seitenlage, rafft sich wieder auf und fällt todt nieder, also **101 Stunden** nach der ersten Vergiftung.

Sectionsbefund: Im Dickdarm durchweg mässige Hyperämie; Blutreichthum herrscht auch im Ileum oberhalb der Bauhin'schen Klappe, sowie auch in der Schleimhaut des Duodenums. Im Herzen keine Blutaustritte.

Versuch 15. Einer Katze von 1700 g werden 17 mg Gift in die Vena jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Katze **10 mg.**

Das Thier zeigt weder gleich nach der Injection, noch nach mehreren Tagen Krankheitserscheinungen.

Versuch 16. Einer Katze von 4000 g werden 80 mg Gift in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **20 mg.**

XI. 22. 12 h. Injection. In den nächsten 6 Stunden keine Veränderung.
23. Thier verweigert die Aufnahme von Nahrung und ist augenscheinlich krank.
24. Katze nimmt wieder Nahrung, ist ganz wohl und bleibt so.

Versuch 17. Einer Katze von 3600 g werden 120 mg Gift in die Jugularvene injicirt, d. h. pro Kilo Katze **33 mg.**

XI. 27. 12 h. 15 m. Injection. Unmittelbar danach völlige Euphorie.
4 h. 30 m. Erbrechen. Nimmt keine Nahrung. Apathie.
28. Das Thier fängt an sich zu erholen.
30. Die Katze hat sich vollkommen erholt.

Versuch 18. Einer Katze von 2800 g werden in die Vena jugularis 131 mg Gift eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **46,7 mg.**

XII. 2. 11 h. 30 m. Injection. Unmittelbar danach keine Wirkung.
1 h. Erbrechen.
3. 10 h. Nimmt keine Nahrung. Apathie, Schwäche.
4. 10 h. Das Thier gelähmt, liegt wie todt auf der Seite.
11 h. 10 m. Tod, also nach **48 Stunden.**

Sectionsbefund: Magen (im Fundus) und unteren Ende des Dünndarms dicht an der Ileocoecalklappe etwas geröthet, sonst alles normal.

Diese Versuche ergeben, dass das Sapotoxin der Seifennüsse noch ausserordentlich viel schwächer wirkt als das levantische Sapotoxin, obwohl schon dieses im Vergleich mit dem Quillajasapotoxin als theilweise entgiftet bezeichnet werden musste. Wir sehen also, dass hier die Entgiftung in der Pflanze noch viel weiter fortgeschritten ist als in der weissen Seifenwurzel.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 19. Es wird einer Katze von 3300 g 25 mg Chamälirin in die Vena jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Katze **7,6 mg.**

XII. 13. 11 h. 30 m. Injection.
Es treten weder sofort noch später irgendwelche Krankheitserscheinungen auf.

Versuch 20. Einer Katze von 2900 g werden 0,5 mg Chamälirin in die Vena jugularis eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **172,4 mg.**

X. 16. 1 h. Injection. Thier bleibt den Tag über normal.
17. Nimmt keine Nahrung an und ist offenbar nicht ganz wohl.
18. Status idem.
19. Das Thier hat sich erholt und ist wieder ganz munter.

Versuch 21. Einer Katze von 2200 g werden 0,94 g Chamälirin in die Vena jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Katze **427 mg.**

XI. 9. 11 h. 45 m. Injection. Gleich darauf liegt das Thier wie tief narkotisirt auf der Seite und kann sich kaum bewegen. Puls und Athmung normal.

3 h. Katze wieder erholt, ist bloss noch etwas schwach.

10. Katze nimmt wieder Nahrung an und erholt sich im Laufe des Tages gänzlich.

Versuch 22. Einer Katze von 1300 g werden cubikcentimeterweise langsam in die Vena jugularis 1,15 g Chamälirin in einer Auflösung von 1 : 10 injicirt, d. h. pro Kilo Katze **885 mg.**

Erst nach dem letzten Cubikcentimeter bekam die Katze Vergiftungserscheinungen, nämlich Lähmung der Beine, und starb nach wenigen Minuten.

Section wurde nicht vorgenommen.

Da selbst eine so enorme Portion wie 427 mg pro Kilo Thier nicht tödtlich wirkt, können wir wohl annehmen, dass das Chamälirin überhaupt nur äusserst schwache toxische Eigenschaften besitzt. Dass bei Injection noch grösserer Dosen der Tod doch eintritt, wie Versuch 22 zeigt, ist ohne Interesse. Diese gänzliche Wirkungslosigkeit des Chamälirins wundert uns nicht, denn es verhielt sich auch chemisch schon anders als die eigentlichen Saponinsubstanzen. Es gehört physiologisch betrachtet zur Gruppe der Bitterstoffe, welche, wie Prof. Kobert[1]) erst kürzlich betont hat, zum Theil gänzlich wirkungslos sind.

Obige Versuche zeigen, dass die untersuchten Saponinsubstanzen sich bei Injection ins Blut sehr verschieden verhalten, indem die Substanz aus Saponaria alba sehr stark giftig wirkt, die aus der amerikanischen Droge dagegen nur äusserst schwach; die aus den Seifennüssen steht in der Mitte. Jedenfalls ist an eine Identität der Wirkung dieser drei Stoffe gar nicht zu denken.

II. Wirkung meiner Substanzen bei Application per os.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 23. Es wurden einem Kaninchen von 1450 g 7 Tage lang je **50 mg** Sapotoxin in Wasser gelöst mittelst einer Sonde in den Magen geführt. Das Thier zeigte keine Spur irgend welcher Krankheitserscheinungen, obwohl es also im Ganzen **350 mg** Gift erhielt.

Versuch 24. Mittelst einer Sonde wurden einem Kaninchen von 1700 g mit einem Male **300 mg** Sapotoxin in den Magen geführt. Weder sofort noch nach einigen Tagen zeigte das Kaninchen auch nur eine Spur irgend welcher Krankheitssymptome.

---

[1]) Historische Studien aus dem pharmakolog. Institut zu Dorpat, Bd. 2, 1890, p. 181.

2. Versuch mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 25. Es wurden mittelst einer Sonde **682 mg** Gift mit einem Male einem Kaninchen von 1500 g in den Magen gebracht. Das Thier zeigte aber gar keine Krankheitserscheinungen.

3. Versuch mit Chamälirin.

Versuch 26. Einem Kaninchen von 2600 g wurden in den Magen mittelst einer Sonde **2500 mg** Chamälirin gebracht. Es traten gar keine Krankheitserscheinungen ein.

Diese Versuche zeigen, dass selbst Decigrammdosen der drei Saponinsubstanzen und beim Chamälirin sogar Grammdosen bei Einfuhr in den Magen von Kaninchen reactionslos ertragen werden. Dies stimmt mit den Resultaten, welche Kobert mit Quillajasäure, Pachorukow mit seinem Sapotoxin, Atlass mit Senegin, Tufanow mit Cyclamin erhalten haben, gut überein: alle diese sieben Substanzen werden eben vom Darmcanal nur äusserst langsam oder gar nicht resorbirt, dagegen von den glycosidspaltenden Darmbacterien vermuthlich äusserst rasch zerlegt und dabei entgiftet. Bekanntlich beruht ja darauf die pharmakotherapeutische Brauchbarkeit der Quillaja- und Senega-Decocte, die im Rachen Kratzen und Nausea erregen, im Darm aber nicht resorbirt werden sollen.

III. Wirkung meiner Substanzen bei subcutaner Application.

1. Bei Kaltblütern.

a) Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 27. Zwei Fröschen von mittlerer Grösse wurden **10 mg** Sapotoxin unter die Haut gespritzt. Noch nach 6 Tagen waren die Frösche jedoch ganz wohl. Sie starben nach 10 Tagen aus unbekannter Ursache, wie dies bei unter Glocken gehaltenen Fröschen nichts Seltenes ist. Die Section ergab nichts.

Versuch 28. Einem mittelgrossen Frosch werden **25 mg** Sapotoxin unter die Haut gebracht. Es treten nach 10 Minuten deutliche Vergiftungserscheinungen auf: Der Frosch verträgt nämlich jetzt die Rückenlage und macht selbst auf stärkere Reize hin nur träge Bewegungen. Nach 3 Stunden hat er sich aber theilweise wieder erholt. Nur die Reflexe sind noch viel schwächer. Am folgenden Tage völlige Euphorie.

Nachdem ich so wahrgenommen hatte, dass die Reflexe bei subcutaner Injection grosser Dosen abnehmen, wurden, um genauer sowohl die Dosis als auch die Zeit, in welcher diese Abnahme und endlich der vollständige Verlust eintritt, zu bestimmen, Versuche nach der Methode von Türck-Setschenow[1]) gemacht. Um diese auszu-

---

[1]) Türck, Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. der Aerzte zu Wien, Jahrg. 1850, p. 113. Vergleiche auch die Angaben auf Seite 59 meiner Schrift.

führen, wurden die hinteren Extremitäten eines Frosches, der an einem Bande aufgehängt war, abwechselnd in 1%ige HCl getaucht und festgestellt, nach wie viel Schlägen des Metronoms der Frosch beide Extremitäten aus der Säure zieht; sodann wurde, nachdem unter die Haut der einen Extremität Giftlösung von verschiedener Concentration gebracht worden war, der Unterschied in der Zeit zwischen dem Herausziehen des intacten und des vergifteten Fusses festgestellt.

Versuch 29. Einem ziemlich grossen Frosch wird der Kopf abgeschnitten und das Thier an einem um die vorderen Beine gelegten Bande aufgehängt. Das Metronom ist auf 200 Schläge in der Minute eingestellt. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 4 "
" " " 3 "	" " " 3 "

Nun wurden **0,03 g** Sapotoxin unter die Haut der linken Wade injicirt. Nach 5 Minuten langer Einwirkung des Giftes wird das Thier in derselben Weise wie vorher auf die Reflexe wieder geprüft. Selbst nach 200 Schlägen zieht der Frosch das linke Bein nicht mehr aus der HCl-Lösung; auf mechanische und electrische Reize zuckt dasselbe nicht mehr. Es besteht complete Lähmung desselben, und zwar sowohl motorische als sensible. Rechts dagegen zunächst kaum eine Aenderung. Später greift die Giftwirkung auch auf das rechte Bein über.

Versuch 30. Anordnung des Versuches wie vorhin. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
" " " 2 "	" " " 3 "
" " " 2 "	" " " 3 "
" " " 2 "	" " " 3 "
" " " 4 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 4 "
" " " 3 "	" " " 4 "

Jetzt wird in die linke Wade **0,015 g** Sapotoxin, in einigen Tropfen Wasser gelöst, subcutan eingeführt. Der Erfolg ist auch diesmal eine völlige Lähmung des linken Unterschenkels binnen 5 Minuten, während der rechte zu dieser Zeit noch ganz normal ist.

Versuch 31. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 2 Schlägen	linken Beine nach 2 Schlägen
" " " 2 "	" " " 2 "
" " " 2 "	" " " 2 "
" " " 2 "	" " " 2 "

In die Wade wird **0,005 g** Gift subcutan eingespritzt und sodann das Thier 5 Minuten lang sich selbst überlassen. Dann neue Prüfung. Die Zuckung erfolgt jetzt beim

rechten Beine nach 9 Schlägen	linken Beine nach 2 Schlägen
" " " 11 "	" " " 2 "
" " " 90 "	" " " 3 "
Bei 100 Schlägen des Metronoms zieht der Frosch das rechte Bein aus der HCl-Lösung nicht heraus. Schwache electrische Ströme bewirken keine, starke nur schwache Zuckungen.	Linkes Bein bleibt sich gleich.

Am folgenden Tage reagirt das nicht vergiftete Bein selbst auf schwache electrische Reize, während das vergiftete auch auf die stärksten nicht reagirt.

Versuch 32. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 4 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
" " " 6 "	" " " 4 "
" " " 4 "	" " " 5 "
" " " 5 "	" " " 5 "

rechten Beine	linken Beine
rechten Beine nach 6 Schlägen	linken Beine nach 5 Schlägen
„ „ „ 6 „	„ „ „ 5 „
	0,002 g Sapotoxin unter die Haut des Unterschenkels injicirt und das Gift 10 Minuten einwirken gelassen. Die Zuckung erfolgt dann nach 9 Schlägen
„ „ „ 6 „	„ 9 „
„ „ „ 7 „	„ 15 „
„ „ „ 7 „	„ 21 „
„ „ „ 6 „	„ 23 „
„ „ „ 7 „	„ 23 „
„ „ „ 9 „	„ 24 „
„ „ „ 9 „	„ 23 „
„ „ „ 8 „	„ 22 „

Auch auf electrische Reize reagirt das linke Bein weniger prompt als das rechte.

Diese Versuche zeigen, dass das levantische Sapotoxin bei Einspritzung unter die Haut die characteristische Saponinwirkung der früheren Autoren, d. h. locale Unempfindlichkeit gegen Reize schon bei milligrammatischen Dosen hervorruft. Der Wirkung des Quillajasapotoxins steht es freilich an Intensität auch in dieser Beziehung entschieden nach. Bei grösseren Dosen tritt fast gleichzeitig mit der Abschwächung der Sensibilität auch eine solche der Motilität ein, welche, wie wir hier nur ganz kurz bemerken wollen, auf groben anatomischen Veränderungen der Substanz der Nerven und Muskeln beruht.

b) Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 33. Es wurden zwei Fröschen von mittlerer Grösse je **10 mg** Sapindus-Sapotoxin unter die Haut gespritzt. Es traten dabei überhaupt keine Vergiftungserscheinungen auf.

Versuch 34. Zwei Fröschen von mittlerer Grösse wurden je **80 mg** Gift unter die Haut des Rückens gebracht. Sechs Stunden nach der Injection liegen die Frösche bewegungslos, reagiren aber auf schwache electrische Reize und erholen sich bis zum folgenden Tage völlig.

Ich ging nun zu den Versuchen nach der Methode Türck-Setschenow über, d. h. ich injicirte unter die Haut eines Unterschenkels, wobei sofort eine merkbare Wirkung eintrat.

Versuch 35. Anordnung des Versuches wie bei Versuch 29. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine	linken Beine
rechten Beine nach 2 Schlägen	linken Beine nach 2 Schlägen
„ „ „ 2 „	„ „ „ 2 „
„ „ „ 2 „	„ „ „ 2 „
Es werden **0,015 g** Sapindus-Sapotoxin in die rechte Wade injicirt. Das Gift wird 10 Minuten einwirken gelassen. Alsdann nach 8 Schlägen	„ „ „ 2 „
„ 54 „	„ „ „ 3 „
„ 61 „	„ „ „ 4 „
„ 92 „	„ „ „ 4 „
„ 93 „	„ „ „ 4 „
Bei 100 Schlägen zieht der Frosch das Bein aus der HCl-Lösung nicht mehr heraus. Durch schwache electrische Reize ist das Bein nicht erregbar, durch starke aber wohl.	„ „ „ 4 „ und so fort.

Am folgenden Tage reagirt das vergiftete Bein auch auf die stärksten Ströme nicht, während das gesunde auch auf schwache noch reagirt.

Versuch 36. Dieselbe Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
„ „ „ 3 „	„ „ „ 3 „
„ „ „ 3 „	„ „ „ 2 „
„ „ „ 3 „	„ „ „ 3 „
	Es werden **0,01 g** Sapindus-Sapotoxin subcutan in den Unterschenkel gespritzt. Das Gift wird 10 Minuten einwirken gelassen. Alsdann
„ „ „ 3 „	nach 6 Schlägen
„ „ „ 3 „	„ 15 „
„ „ „ 4 „	„ 30 „
„ „ „ 5 „	„ 50 „
„ „ „ 5 „	„ 78 „
„ „ „ 5 „	„ 95 „
und so fort.	Bei 100 Schlägen zieht der Frosch das Bein nicht mehr aus der HCl-Lösung heraus.

Schwache electrische Ströme bewirken kaum Zuckungen des linken Beines. Nach 3 Stunden rufen auch die stärksten Ströme gar keine Bewegungen mehr hervor.

Versuch 37. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 4 Schlägen
„ „ „ 4 „	„ „ „ 5 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 4 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 4 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 4 „
	In die Wade werden **0,005 g** Gift eingeführt und dasselbe 10 Minuten einwirken gelassen. Alsdann
„ „ „ 4 „	nach 15 Schlägen
„ „ „ 5 „	„ 16 „
„ „ „ 5 „	„ 30 „
„ „ „ 5 „	„ 35 „
„ „ „ 5 „	„ 51 „
„ „ „ 7 „	„ 58 „
„ „ „ 7 „	„ 59 „
„ „ „ 8 „	„ 72 „
„ „ „ 8 „	„ 78 „
	Auf schwache electrische Reize reagirt das Bein aber noch prompt.
„ „ „ 8 „	Nach 80 Schlägen
„ „ „ 9 „	„ 79 „
„ „ „ 11 „ etc.	„ 80 „
	Nach einigen Stunden reagirt das Bein immer noch selbst auf schwache electrische Reize.

Also auch das Sapindus-Sapotoxin besitzt die characteristische Wirkung auf die sensibeln Nerven der Extremitäten, aber wir brauchen, um sie wahrnehmbar zu machen, mindestens 5 mg pro Frosch von 30—40 g Körpergewicht.

c) Versuche mit Chamälirin.

Versuch 38. Versuchsanordnung wie bei den vorhergehenden Versuchen. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 2 Schlägen
„ „ „ 2 „
„ „ „ 2 „
„ „ „ 2 „
„ „ „ 3 „
„ „ „ 3 „
„ „ „ 3 „

0,05 g Chamälirin wird in den rechten Unterschenkel gespritzt und das Gift 5 Minuten einwirken gelassen. Bei 100 Schlägen des Metronoms zieht der Frosch nach dieser Zeit das Bein nicht mehr aus der HCl-Lösung heraus. Auf schwache electrische Ströme reagirt dasselbe nicht mehr.

linken Beine nach 3 Schlägen
„ „ „ 3 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 5 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 6 „

Links keinerlei Aenderung im Verhalten.

Zu der Zeit, wo rechts gar keine Zuckung mehr erfolgt, erfolgt sie links
nach 6 Schlägen
„ 8 „
„ 8 „ etc.

Versuch 39. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 5 Schlägen
„ „ „ 6 „
„ „ „ 5 „
„ „ „ 5 „

„ „ „ 5 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 5 „
„ „ „ 5 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 6 „
„ „ „ 6 „
und so fort.

linken Beine nach 6 Schlägen
„ „ „ 5 „
„ „ „ 4 „
„ „ „ 5 „

Jetzt wird **0,01 g** Chamälirin ins Bein unter die Haut der Wade injicirt und 10 Minuten das Gift einwirken gelassen. Alsdann erfolgt die Zuckung
nach 5 Schlägen
„ 7 „
„ 11 „
„ 15 „
„ 56 „
„ 80 „
„ 85 „

Das Thier zieht bei 100 Schlägen das Bein nicht mehr heraus, reagirt aber noch selbst auf schwache electrische Reize.

Versuch 40. Ein mittelgrosser Frosch bekommt **0,2 g** Chamälirin am Rücken subcutan. Es treten dabei, wie schon nach Versuch 27 und 28 sich vermuthen liess, keinerlei Krankheitserscheinungen ein. Aber auch bei Versuchen nach der Methode von Türck-Setschenow zeigte sich vor und nach der Vergiftung kein Unterschied in der Zeitdauer bis zum Eintritt der Reflexzuckungen.

Diese Versuche zeigen, dass die drei untersuchten Saponinsubstanzen bei Einspritzung unter die Haut des Unterschenkels auf die sensibeln Nerven rasch einen lähmenden Einfluss haben, während die Motilität erst später und weniger intensiv geschädigt wird. Bei Einspritzung unter die Haut des Rückens dagegen erfolgte überhaupt keine Wirkung, obwohl der grosse dorsale Lymphsack mit den Lymphsäcken der Extremitäten doch offenbar communicirt. Wir müssen also annehmen, dass entweder das Gift vom dorsalen Lymphsack aus schnell resorbirt und ausgeschieden oder durch die Fermente des Froschkörpers in eine unwirksame Form umgewandelt wird. Eine solche könnte in einer Verbindung mit Eiweiss bestehen. Bekanntlich hat die für das käufliche Handelssaponin längst festgestellte Wirkung, den Schenkel des Frosches abzutödten, dazu geführt, zeitweise dieses Glycosid als

locales Anaestheticum zu verwenden, bis Keppler beinabe daran gestorben wäre. Ich betone daher ausdrücklich, dass meine Versuche nicht etwa dieser verkehrten pharmakotherapeutischen Verwendung von Neuem das Wort reden sollen. Man kann überhaupt als locale Anaesthetica nur solche Stoffe verwenden, welche äusserlich applicirt am Kaltblüter und Warmblüter Anästhesie machen und zwar ohne störende Nebenerscheinungen, wie Entzündung, Lähmung der motorischen Nerven etc. Zur pharmakologischen Prüfung von unbekannten Giften auf „Saponinwirkung" ist aber der Türck'sche Versuch am Frosch entschieden sehr geeignet, indem er selbst bei dem sonst so ausserordentlich schwach wirkenden Chamälirin ein positives Resultat ergab. Zur Entscheidung darüber, ob diese Saponinwirkung der Cocaïnwirkung auf die Enden der sensibeln Nerven ähnlich ist, werden weiter unten ganz analoge Versuche folgen, bei denen aber das Gift nicht unter, sondern auf die Haut gebracht wird. Bekanntlich wirkt das Cocaïn auch von aussen auf die Froschhaut sensibilitätsvermindernd, während es bei Warmblütern von aussen nur auf Schleimhäute wirkt.

2. Bei Warmblütern.

Der Inhumanität dieser Versuche wegen wurde mit jeder Substanz nur ein einziger angestellt.

a) Versuch mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 41. Einer Katze von 2200 g werden unter die Rückenhaut 35 mg Sapotoxin, möglichst bacterienfrei frisch gelöst, eingespritzt, d. h. pro Kilo Katze **16 mg.**

1890. III. 6. 3 h. 30 m. Injection.
7. Katze matt und traurig, verweigert die Aufnahme von Nahrung. Die Injectionsstelle sehr empfindlich.
8. Status idem.
9. Status idem, nimmt aber Nahrung.
10. Status idem. } Die Anschwellung unter der Haut an der Injections-
11. Status idem. } stelle nimmt zu.
12. Die Katze wird durch Entbluten getödtet, da ich sie nicht länger quälen wollte.

Section. An der Injectionsstelle starke Ansammlung von Eiter; sonst alles normal. Namentlich im Darm weder Röthung noch Schwellung der Schleimhaut.

b) Versuch mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 42. Einem Kaninchen von 1700 g werden am hinteren Theil des Rückens 150 mg Sapindus-Sapotoxin subcutan injicirt, d. h. pro Kilo Thier **88,2 mg.**

III. 6. 3 h. 50 m. Injection.

Sowohl gleich nach der Injection als auch einige Tage darauf blieb das Thier scheinbar ganz munter. Alsdann bildete sich an der Injectionsstelle eine Anschwellung und die Haut wurde roth und schmerzhaft. Nach einigen weiteren Tagen kam es zur Abscedirung. Erst nach einigen Wochen verheilte die wunde Stelle. Im Uebrigen aber zeigte das Thier keine Krankheitssymptome und verlor nicht einmal den Appetit.

c) Versuch mit Chamälirin.

Versuch 43. Einem Kaninchen von 1600 g werden am unteren Theil des Rückens 315 mg Chamälirin injicirt, d. h. pro Kilo Thier **197 mg.**

III. 25. 12 h. 15 m. Injection.

Weder gleich nach derselben noch auch später irgend welche Krankheitserscheinungen allgemeiner Art; wohl aber an der injicirten Stelle Anschwellung, Röthung, Abscedirung und reichlicher Austritt von Eiter.

Diese Versuche zeigen, dass die Subcutanapplication bei allen drei Substanzen am Warmblüter nicht nur nicht anästhesirt, sondern Eiterung und heftige Schmerzen macht. Diese Eiterung tritt auch ein, wenn die Injectionsflüssigkeit durch Kochen sterilisirt wird, und dürfte ebenso wie die durch Crotonolsäure[1]) und ihre Salze, wie die durch die verschiedenen Solvinsubstanzen[2]) und wie die durch quillajasaures Natron, Sapotoxin und Senegin zu denjenigen Formen der Eiterung gehören, zu deren Entstehung Staphylokokken und Streptokokken nicht unbedingt nöthig sind, sondern die einen sterilen Eiter liefern können. Nachdem der Kampf um die Existenz oder Nichtexistenz solcher Eiterungserreger lange Zeit getobt hat, scheint er jetzt ja endlich auch von den Pathologen dahin entschieden zu sein, dass die Existenz solcher pharmakologischen Agentien nicht bezweifelt werden kann.

IV. Versuche über die Wirkung meiner Substanzen auf die Hautsensibilität.

Diese Versuche wurden nach der schon S. 53 besprochenen Methode von Türck-Setschenow, aber mit der Modification von Alms[3]) ausgeführt, weil gerade diese besonders brauchbar sein soll, um Cocaïnwirkung auf die Hautnerven nachzuweisen.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 44. Ein Frosch wird geköpft, entblutet, aufgehängt und dann mittelst 0,5 %iger HCl-Lösung die Reflexdauer mittelst Metronom aller 30 Secunden einmal geprüft. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach	Schlägen	linken Beine nach	Schlägen
rechten Beine nach	13 Schlägen	linken Beine nach	4 Schlägen
" " "	12 "	" " "	5 "
" " "	10 "	" " "	4 "
" " "	8 "	" " "	3 "
" " "	10 "	" " "	2 "
" " "	6 "	" " "	4 "
" " "	6 "	" " "	4 "
" " "	6 "	" " "	4 "

---

[1]) Diese Institutsarbeiten Bd. 4, p. 37 u. 70.

[2]) Ibid. Bd. 8, p. 51.

[3]) Alms, Archiv der Physiologie von Du Bois-Reymond, Jahrgang 1886, Supplem. p. 293.

	Es wird das Bein 1 Minute lang mit einer 3%igen Sapotoxinlösung bepinselt.
Die Zuckung erfolgt beim rechten Beine nach 6 Schlägen	Sodann erfolgt die Zuckung nach 2 Schlägen
„ „ „ 5 „	„ 4 „
„ „ „ 6 „	„ 4 „
	Das Bein wird bis zum Knie in eine 3%ige Sapotoxinlösung 5 Minuten lang gehalten. Reflexeintritt alsdann
„ „ „ 5 „	nach 4 Schlägen
„ „ „ 5 „	„ 5 „
„ „ „ 6 „	„ 5 „
„ „ „ 7 „	„ 6 „
„ „ „ 10 „	„ 7 „
	Das Bein wird jetzt 15 Minuten in dieselbe Sapotoxinlösung eingetaucht gehalten. Reflexeintritt sodann nach 10 Schlägen
„ „ „ 13 „	„ 10 „
„ „ „ 15 „	„ 12 „
„ „ „ 14 „	„ 16 „
„ „ „ 15 „	„ 21 „

Versuch unterbrochen, da keine wesentliche Aenderung eintritt.

Versuch 45. Die gleiche Versuchsanordnung wie vorhin. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 4 Schlägen	linken Beine nach 4 Schlägen
„ „ „ 3 „	„ „ „ 4 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 5 „
„ „ „ 5 „	„ „ „ 5 „
„ „ „ 5 „	„ „ „ 5 „
5 Minuten lang wird das Bein in eine 3%ige Sapotoxinlösung eingetaucht gehalten. Alsdann erfolgt die Zuckung	
nach 7 Schlägen	„ „ „ 5 „
„ 7 „	„ „ „ 5 „
„ 5 „	„ „ „ 5 „
„ 6 „	„ „ „ 6 „
„ 5 „	„ „ „ 6 „
	Das Bein wird 10 Minuten lang in eine 3%ige Sapotoxinlösung eingetaucht gehalten. Alsdann erfolgt die Zuckung
„ 5 „	nach 6 Schlägen
„ 6 „	„ 6 „
„ 8 „	„ 5 „
„ 6 „	„ 6 „
„ 5 „	„ 6 „

Da keine Aenderung eintritt, wird der Versuch unterbrochen.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 46. Dieselbe Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 4 Schlägen	linken Beine nach 4 Schlägen
„ „ „ 4 „	„ „ „ 4 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 4 „
„ „ „ 4 „	„ „ „ 5 „
„ „ „ 5 „	„ „ „ 4 „
15 Minuten lang wird das Bein in eine 3%ige Giftlösung eingetaucht. Alsdann erfolgt die Zuckung	
nach 8 Schlägen	„ „ „ 4 „
„ 9 „	„ „ „ 4 „

rechten Beine nach 12 Schlägen	linken Beine nach 5 Schlägen
" " " 9 "	" " " 5 "
" " " 10 "	" " " 5 "
" " " 12 "	" " " 5 "

Versuch unterbrochen.

Versuch 47. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 2 Schlägen	linken Beine nach 2 Schlägen
" " " 2 "	" " " 2 "
" " " 3 "	" " " 2 "
" " " 3 "	" " " 2 "
	Das Bein wird jetzt bis zum Knie 15 Minuten lang in eine 3%ige Giftlösung eingetaucht gehalten. Eintritt der Zuckung alsdann
" " " 3 "	nach 2 Schlägen
" " " 3 "	" 3 "
" " " 2 "	" 5 "
" " " 3 "	" 3 "
" " " 3 "	" 4 "
" " " 3 "	" 5 "
" " " 4 "	" 7 "
" " " 3 "	" 4 "

Versuch unterbrochen.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 48. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
" " " 2 "	" " " 5 "
" " " 2 "	" " " 6 "
" " " 6 "	" " " 6 "
" " " 6 "	" " " 8 "
" " " 6 "	" " " 6 "
	Das Bein wird jetzt bis zum Knie 5 Minuten lang in eine 5%ige Chamälirinlösung eingetaucht gehalten. Die Zuckung erfolgt sodann
" " " 6 "	nach 6 Schlägen
" " " 6 "	" 6 "
" " " 7 "	" 6 "
" " " 8 "	" 8 "
" " " 8 "	" 8 "
" " " 8 "	" 6 "
Das Bein wird 15 Minuten lang in eine 5%ige Chamälirinlösung getaucht gehalten. Die Zuckung erfolgt sodann	
nach 10 Schlägen	" 6 "
" 10 "	" 6 "
" 11 "	" 8 "
" 11 "	" 6 "
" 10 "	" 8 "

Versuch unterbrochen.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass die drei Saponinsubstanzen bei äusserlicher Application keine anästhesirende Wirkung auf die Froschhaut ausüben; die Reflexdauer bleibt vielmehr selbst bei 15minütlicher Einwirkung aller drei Substanzen unverändert. Von localer cocaïnartiger Wirkung ist also keine Spur vorhanden, während man nach den Versuchen mit Einspritzung unter die Haut hätte glauben können,

dass die stärkste locale Anästhesie eintreten werde. Jedenfalls wird nach diesen meinen Versuchen von einer cocaïnähnlichen Wirkung der Saponinsubstanzen wohl kaum noch geredet werden können.

V. Ueber die Wirkung meiner Substanzen auf die Musculatur.

Nach den Versuchen mit Einspritzung unter die Haut des Schenkels war zu erwarten, dass starke locale Wirkungen auch auf die Muskelsubstanz eintreten würden. Zur Untersuchung dieser Frage dienten die nachstehenden Versuche.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 49. Es werden die beiden Musculi sartorii eines Frosches mit möglichster Schonung präparirt und der eine in eine 1,0%ige Lösung von Sapotoxin in physiologischer Kochsalzlösung, der andere zur Controlle in reiner 0,75%iger Kochsalzlösung untergetaucht; sofort nach dem Eintauchen in die Sapotoxin-Kochsalzlösung verkürzt sich der Muskel, wird blass und verliert seine Erregbarkeit selbst gegen die stärksten faradischen Ströme. Der Controllmuskel bleibt dagegen viele Stunden lang erregbar.

Versuch 50. Auf dieselbe Weise wird mit den Musculis gastrocnemiis verfahren. Sofort nach dem Eintauchen in eine 0,5%ige Sapotoxin-Kochsalzlösung[1]) verkürzt sich der Muskel, wird blass und nach 10 Minuten verliert er selbst für die stärksten faradischen Ströme die Erregbarkeit. Der Controllmuskel ist noch nach einigen Stunden erregbar.

Versuch 51. Die beiden Musculi vasti externi werden in derselben Weise verwandt. Der erste, in eine 0,12%ige Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt, stirbt unter Verkürzung in wenigen Minuten ab, während der andere Stunden lang normal bleibt.

Versuch 52. Die beiden Musculi quadricipes femoris eines Frosches werden präparirt und in eine 0,05%ige Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt. Das Sinken der Erregbarkeit tritt allmählich ein; nach 20 Minuten hört die Erregbarkeit vollständig auf. Der Controllmuskel war noch einige Stunden erregbar.

Versuch 53. Die beiden Musculi sartorii eines Frosches werden ausgeschnittten; der eine wird in Kochsalzlösung, der andere in eine 0,033%ige Sapotoxin-Kochsalzlösung getaucht. Nach 5 Minuten zieht sich der im Gift befindliche Muskel spontan zusammen und bleibt so; nach 45 Minuten reagirt er auch nicht mehr auf die stärksten faradischen Ströme, während der Controllmuskel nach einigen Stunden noch erregbar ist.

Diese Versuche zeigen, dass das levantische Sapotoxin ein Gift ist, welches bei directem Contacte mit den Muskeln selbst bei nur 0,033%iger Lösung die Vitalität derselben aufhebt. Beim Sapotoxin der Quillajarinde ist dies zwar auch der Fall, es wurde aber von Pachorukow nur bei stärkerer Concentration untersucht.

---

[1]) Unter Kochsalzlösung ist hier immer 0,75%ige zu verstehen.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 54. Anordnung des Versuches wie oben. Der eine Musculus sartorius eines Frosches wird in 1,0%ige Sapindus-Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt, der andere zur Controlle nur in Kochsalzlösung. Nach 5 Minuten zuckt der in das Gift gelegte Muskel auf leichte Reize nicht mehr. Die stärksten faradischen Ströme bewirken ebenfalls bald keine Zuckung mehr.

Versuch 55. Die beiden Musculi quadricipes femoris eines Frosches werden präparirt, der eine in 0,5%ige Sapindus-Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt, der andere in reine physiologische Kochsalzlösung. Ergebnisse wie beim vorigen Versuch.

Versuch 56. Ein in eine 0,25%ige Sapindus-Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegter Musculus sartorius zieht sich sofort zusammen, und nach 10 Minuten ist seine Erregbarkeit für den faradischen Strom vollständig erloschen. Bei einem in dieselbe Lösung gelegten Musculus gastrocnemius hört, entsprechend seinem bedeutenderen Volumen, die Erregbarkeit erst nach 30 Minuten auf. Bei den Controllmuskeln hält sie stundenlang an.

Versuch 57. In eine 0,1%ige Sapindus-Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt, hört die Erregbarkeit beim Musculus vastus externus allmählich auf, ist aber nach 1 Stunde 45 Minuten selbst für die stärksten faradischen Ströme erloschen. Der Controllmuskel reagirte noch nach einigen Stunden.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 58. Der eine Musculus sartorius wird in 2%ige Chamälirin-Kochsalzlösung gelegt, der andere als Controllmuskel in reine Kochsalzlösung. Der im Gifte befindliche Muskel zieht sich sofort zu einem Klumpen zusammen; schon nach 1 Minute hat die Erregbarkeit vollständig aufgehört. Der Controllmuskel ist noch nach einigen Stunden erregbar.

Versuch 59. Der eine Musculus quadriceps femoris wird in 1,0%ige Chamälirin-Kochsalzlösung gelegt. Aufhören der Erregbarkeit nach 40 Miuuten. Controllmuskel noch nach einigen Minuten erregbar.

Versuch 60. Von den beiden Musculis sartoriis eines Frosches wird der eine in 0,5%ige Chamälirin-Kochsalzlösung, der andere in Kochsalzlösung gelegt. Der in Gift befindliche Muskel ist nach 15 Minuten nicht mehr erregbar, wohl aber der andere noch viel später.

Versuch 61. Ein Musculus gastrocnemius wird in 0,25%ige Chamälirin-Kochsalzlösung gelegt. Nach 2 Stunden keine Erregbarkeit mehr. Der Controllmuskel war noch nach 5 Stunden erregbar.

Diese Versuche zeigen, dass alle drei von mir untersuchten Saponinsubstanzen die Muskelsubstanz in ihrer Vitalität schädigen, ja sie abtödten. Das levantische Sapotoxin bewirkt diese Abtödtung selbst noch bei 3000facher Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Das sonst so sehr schwach wirkende Chamälirin vernichtet die Muskelerregbarkeit noch bei 400facher, und das Sapindus-Sapotoxin noch bei 1000facher Verdünnung. Die dünnen Muskeln werden natürlich leichter als die dicken in ihrer Vitalität geschädigt. Der schädigende Einfluss ist bei grossen Dosen unter dem Mikroskop sofort nachweisbar; doch habe ich mich mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen nicht weiter beschäftigt. Mir genügt es, nachgewiesen zu haben, dass das, was für die Quillajasäure, für das Sapotoxin der Quillajarinde und für das

Senegin schon längst nachgewiesen worden ist, auch für meine drei Substanzen bestätigt zu haben, nämlich dass sie starke Muskelgifte sind, deren schädliche anatomische Wirkung irreparabel ist.

VI. Ueber die Wirkung meiner Substanzen auf die motorischen Nerven.

Bei der intensiven Wirkung meiner drei Gifte auf die Muskelsubstanz musste es von Interesse sein, zu erforschen, ob auch die Muskelnerven, wenn auch in geringerem Grade, mitgelähmt werden. Vermuthen liesse sich dies schon nach den S. 57 angeführten Versuchen.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 62. Der Nervus ischiadicus eines Frosches wird mit möglichster Schonung und in möglichst grosser Ausdehnung als langer Faden so herausgeschnitten, dass er mit dem Musculus gastrocnemius in Zusammenhang bleibt. Dann wird der Muskel in ein Schälchen mit Kochsalzlösung, der Nerv in ein anderes mit einer 1,0%igen Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt. 10 Minuten nach dem Eintauchen in die Giftlösung rufen schwache faradische Ströme durch den Nerv geleitet noch schwache Zuckungen in dem Muskel hervor. 20 Minuten nach dem Eintauchen rufen nur noch starke Ströme schwache Zuckungen im Muskel hervor. Nach 1 Stunde und 30 Minuten rufen auch die stärksten Ströme keine Zuckungen mehr hervor. Der Nervus ischiadicus der anderen Seite, welcher zur Controlle mit seinem Muskel in Kochsalzlösung liegt, ist dagegen stundenlang gut erregbar.

Versuch 63. Anordnung des Versuches wie beim vorigen. Der Nervus ischiadicus wird in 0,5%ige Sapotoxin-Kochsalzlösung gelegt. Allmähliches Sinken der Erregbarkeit; 2 Stunden nach dem Eintauchen erlischt dieselbe vollkommen. Controllnerv und sein Muskel sind noch nach einigen Stunden erregbar.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 64. Musculus gastrocnemius und Nervus ischiadicus. Der Nerv in 1%ige Sapindus-Sapotoxin-Kochsalzlösung, der Muskel in reine Kochsalzlösung gelegt. Die Erregbarkeit des Nerven hört nach 3 Stunden 20 Minuten vollständig auf, während der Muskel auch auf die schwächsten electrischen Ströme reagirt. Ebenso reagirt der Controllnerv und sein Muskel noch nach mehreren Stunden selbst auf sehr schwache electrische Ströme.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 65. Anordnung des Versuchs wie vorhin. Der Nervus ischiadicus wird in eine 5%ige Chamälirin-Kochsalzlösung gelegt. Erst nach 4 Stunden hört die Erregbarkeit des Nerven auf, während der zugehörige Muskel auch nach dieser Zeit noch auf electrische Ströme reagirt. Nach 6 Stunden reagirte der Controllnerv und sein Muskel ebenfalls noch prompt.

Versuch 66. Die gleiche Versuchsanordnung. Der Nervus ischiadicus wird in eine 2%ige Chamälirin-Kochsalzlösung gelegt, der Musculus gastrocnemius in reine Kochsalzlösung. Nach 5 Stunden war der Nerv durch starke electrische Reize noch schwach erregbar, ebenso auch der Muskel.

Aus den angegebenen Versuchen folgt, dass die von mir untersuchten Saponinsubstanzen die Lebensfähigkeit nicht der Muskeln, sondern auch der Nervenstämme aufzuheben im Stande sind. Die Wirkung auf den Muskel ist aber eine raschere und energischere als die auf den durch eine dicke Scheide geschützten Nervenstamm. Das levantische Sapotoxin wirkt am stärksten, nämlich noch bei 200facher Verdünnung, das Sapindus-Sapotoxin nur noch bei 100facher und das Chamälirin bei 20facher. Quillajasäure, Quillaja-Sapotoxin und Senegin wirken ganz analog. An Intensität scheint das levantische Sapotoxin das aus Quillajarinde gewonnene in Bezug auf motorische Nerven sogar zu übertreffen.

Fassen wir das gemeinsame Ergebniss der letzten Kapitel zusammen, so lautet dieses: Meine drei Saponinsubstanzen sind allgemeine Protoplasmagifte, welche bei subcutaner Injection in den Unterschenkel das Protoplasma der sensibeln Nervenästchen abtödten, welche beim Einlegen des Ischiadicus auch das Protoplasma der motorischen Nerven und beim Einlegen der Muskeln auch das der willkürlichen Musculatur zunächst in seiner Vitalität schwächen, dann für immer abtödten.

Ist diese Ansicht richtig, so musste sie sich auch durch Versuche am Williams'schen Apparate für das Herz nachweisen lassen. Diese Versuche folgen im nächsten Kapitel.

VII. Wirkung meiner Substanzen auf das überlebende Herz.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 67. Es wird ein Froschherz in der von Williams[1]) angegebenen Weise präparirt und in den von R. Maki[2]) modificirten Williams'schen Apparat eingebunden. Die Membranklappen sind durch die Glaskugelventile von Perles[3]) ersetzt. Der Frosch war eine kleine Temporaria. Statt verdünntes Blut enthält der Apparat unverdünntes Rinderserum. In der Tabelle bedeutet T. die Zeit, P. die Pulsfrequenz pro Minute, Q. die pro Minute durchs Herz gegangene Flüssigkeitsmenge in ccm.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 41'm.	34	2,4	Das Serum tropft durch die Spalten des Ventrikels zum Theil durch.
43 m.	36	1,4	
44 m.	35	2,0	
46 m.	35	2,0	
48 m.	35	2,0	
49 m.			10 mg Sapotoxin : 50 ccm Serum zugesetzt.

1) F. Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinvergiftung. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 13, 1881, p. 1.

2) Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeïns und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Dissert. Strassburg 1884.

3) Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, 1889, p. 95.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 50 m.	0	0	Das „Bluten“ hört sofort auf; der Ventrikel steht halbsystolisch still.
51 m.	0	0	Da das Herz vollständig todt scheint, d. h. weder von allein noch auf Reize schlägt, wird es mit einer Lösung von normaler Blutkochsalzmischung durchströmt.
53 m.	0	0	
55 m.	0	0	
56 m.			Die Vorhöfe fangen wieder an zu schlagen.
58 m.	10	0,5	Der Ventrikel fängt wieder an zu schlagen.
11 h. 0 m.	23	1,8	
1 m.	25	1,9	Herzschlag durchaus normal, eher besser als zu Anfang.
2 m.	24	2,0	
3 m.	24	2,0	
4 m.	25	2,3	
5 m.	25	2,4	
6 m.			1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
7 m.	26	3,0	
8 m.	26	3,0	
9 m.	26	3,0	
12 m.	27	3,5	
13 m.	25	3,5	
14 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
15 m.	24	3,3	
16 m.	24	3,3	
17 m.	24	3,3	
19 m.	24	3,2	
21 m.	24	3,2	
22 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
23 m.	24	2,7	
24 m.	24	2,7	
26 m.	23	2,7	
27 m.	23	2,7	
28 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
29 m.	24	2,6	
30 m.	23	2,6	
31 m.	23	2,6	
32 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
33 m.	24	2,6	
34 m.	24	2,6	
35 m.	24	2,6	
36 m.	23	2,7	
37 m.	23	2,7	
39 m.	24	2,7	
40 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
41 m.	24	2.7	
42 m.	24	2,7	
43 m.	24	2,7	
44 m.	24	2,6	
45 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
46 m.	24	2,8	
47 m.	23	2,6	
48 m.	23	2,6	
50 m.	24	2,8	
51 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
52 m.	24	2.8	
53 m.	24	2,8	
55 m.	24	2,8	
56 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
57 m.	24	2,8	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 58 m.	23	2,7	
59 m.	23	2,6	
12 h. 1 m.	23	2,6	
2 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
3 m.	20	2,1	
4 m.	10	1,2	
5 m.	8	0	Ventrikel steht still, Vorkammern schlagen
6 m.	8	0	weiter.
7 m.	6	0	Vorkammern stehen auch still.

Dieser Versuch zeigt, dass bei **10 mg** Sapotoxin auf 50 ccm Serum sofort Stillstand des Herzens eintritt; es gelingt aber, die Zahl und die Kraft der Contractionen des Herzens wieder fast auf die Norm zu erheben, wenn rasch das Gift entfernt und normale Flüssigkeit durch das Herz geleitet wird. Weiter zeigt der Versuch, dass Mengen von 1—9 mg Sapotoxin, allmählig auf 50 ccm Blutflüssigkeit zugesetzt, keine so intensiven Veränderungen hervorrufen, sondern dass erst das 10te mg völligen Stillstand des Herzens bewirkt.

Versuch 68. Die gleiche Versuchsanordnung, nur gleich von vornherein verdünntes Rinderblut.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
1 h. 30 m.	25	2,6	
31 m.	27	2,9	
33 m.	27	3,8	
34 m.	28	3,8	
35 m.	28	3,8	
36 m.	28	3,8	
37 m.	28	3,8	
38 m.			1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
39 m.	29	3,9	
40 m.	29	3,8	
41 m.	29	3,8	
42 m.	29	3,8	
43 m.	29	3,8	
44 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
45 m.	29	4,5	
46 m.	29	4,5	
47 m.	29	4,5	
49 m.	29	5,0	
50 m.	29	5,0	
51 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
52 m.	30	5,0	
53 m.	30	5,0	
54 m.	30	5,0	
55 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
56 m.	31	4,6	
57 m.	32	4,6	
58 m.	32	4,6	
59 m.	32	4,6	
2 h. 0 m.	32	4,6	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
2 h. 1 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
2 m.	33	4,6	
3 m.	33	4,5	
5 m.	33	4,5	
6 m.	33	4,5	
7 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
8 m.	33	4,3	
9 m.	34	4,5	
10 m.	34	4,0	
11 m.	34	4,0	
12 m.			Noch 2 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
13 m.	33	4,0	
14 m.	34	4.2	
15 m.	34	4,0	
16 m.	34	4,0	
17 m.			Noch 2 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
18 m.	33	4,1	
19 m.	33	4,0	
20 m.	33	4,0	
21 m.	33	4,0	
22 m.			Noch 2 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
23 m.	20	3,5	
24 m.	22	3,5	
25 m.	26	3,5	
26 m.	26	3,0	
27 m.	21	2,5	
28 m.	17	2,3	
29 m.	14	1,5	
30 m.	20	1,5	Stark ausgeprägte Diastole mit zeitweiligen Pausen in derselben.
31 m.	20	1,5	
32 m.	16	2,5	
33 m.			Noch 1 mg Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
34 m.	19	2,6	
35 m.	12	1,3	
36 m.	13	1,2	
37 m.	14	1,0	
38 m.	14	0,8	
39 m.	9	0	Ventrikel bleibt stehen, auf Reize schlägt er wieder, aber sehr langsam und unregelmässig.
44 m.	9	0	Das Herz wird mit unvergifteter Kochsalzmischung durchströmt; es erholt sich dabei nur sehr wenig.
47 m.	11	0.5	
48 m.	10	0,2	

Dieser Versuch zeigt, dass unser Gift zunächst reizt und dann lähmt, und dass die Lähmung des Herzens hier erst bei **12 mg** Sapotoxin auf 50 ccm Blutmischung eintritt. Ein Durchspülen des vergifteten Herzens mit normaler Blutmischung bewirkt dann keine vollständige Erholung desselben mehr.

Da 2 mg pro Kilo Warmblüter bereits eine tödtliche Dosis ist, so müssen wir sagen, dass das Froschherz ganz auffallend empfindlich gegen das levantische Sapotoxin ist; nichtsdestoweniger werden wir gleich sehen, dass die beiden andern Substanzen noch viel schwächer auf das Herz einwirken.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 69. Dieselbe Versuchsanordnung.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 5 m.	32	6,5	
6 m.	32	6,5	
7 m.	32	6,6	
8 m.	32	6,6	
9 m.	32	6,5	
10 m.	32	6,6	
11 m.	32	6,6	
12 m.			10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
13 m.	32	6,6	
14 m.	33	6,8	
15 m.	33	6,8	
16 m.	33	6,8	
17 m.	32	6.8	
18 m.	32	6.6	
19 m.			Noch 10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
20 m.	31	6,8	
21 m.	30	6,6	
22 m.	30	6,6	
23 m.	30	6,5	
24 m.	31	6,5	
25 m.	31	6,6	
27 m.	32	6,6	
29 m.	30	6,6	
30 m.			Noch 10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
31 m.	30	6,6	
32 m.	31	6,6	
34 m.	31	6,6	
35 m.	30	6,5	
36 m.	30	6,6	
37 m.	30	6,5	
38 m.			Noch 10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
39 m.	32	6,8	
40 m.	32	6,5	
42 m.	32	6,5	
43 m.	31	6,4	
44 m.	30	6,4	
45 m.	30	6,4	
46 m.	31	6,4	
47 m.			Noch 20 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
48 m.	32	6,8	
49 m.	32	4,8	
50 m.	36	4,5	
51 m.	34	3,5	Sehr schwache Systole.
52 m.	34	3,5	
53 m.	34	3,0	
54 m.	34	3,0	
55 m.	35	3,0	
56 m.	35	2,8	
57 m.	35	2,6	
58 m.	33	2,6	
59 m.	23	2.0	
11 h. 0 m.	31	2.0	
1 m.	29	1,7	
2 m.	27	1.6	Systole kaum noch wahrnehmbar.
3 m.	27	1,7	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 4 m.	27	1,5	
5 m.	25	1,0	
6 m.	23	1,0	
7 m.	18	0,5	Stillstand der Kammer.
8 m.	9	0	
13 m.	0	0	Der Ventrikel schlägt auch nicht auf Reize, während die Vorkammern noch schwach schlagen.
14 m.	20	0,3	Das Herz wird nach Entfernung des Giftblutes mit einer frischen Lösung von Blutkochsalzmischung durchspült; es erholt sich.
15 m.	20	0,2	
16 m.	20	0,5	
17 m.	20	0,4	
19 m.	21	1,0	
20 m.	20	1,5	
21 m.	20	1,5	
22 m.	20	2,0	
23 m.	20	2,0	
24 m.	21	1,8	
25 m.	20	1,6	
26 m.	20	1,8	
27 m.	20	2,0	
28 m.	26	2,8	
29 m.			10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
30 m.	27	2,8	
31 m.	26	2,8	
32 m.	26	2,6	
33 m.	25	2,6	
34 m.	25	2,6	
35 m.	25	2,6	
37 m.	25	2,5	
38 m.	25	2,5	
39 m.	25	2,5	
41 m.	25	2,4	
43 m.	25	2,4	
44 m.			Noch 10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
45 m.	26	2,5	
46 m.	20	1,2	
47 m.	15	0,5	Herz bleibt zeitweise in halber Diastole stehen.
48 m.	13	0,2	
49 m.	12	0	Kaum merkbare Herzschläge, die auf Reiz auch nicht grösser werden. Dauernder Stillstand.
12 h. 0 m.	11	0	
1 m.	9	0	
2 m.	0	0	

Dieser Versuch zeigt, dass erst Mengen von **60 mg** Sapindus-Sapotoxin auf 50 ccm Blutmischung auf die Herzthätigkeit schwer schädigend einwirken. Wird das vergiftete Herz jetzt sofort mit normaler Blutmischung durchspült, so gelingt es, das Organ scheinbar wieder gut zu beleben, aber bei neuer Hinzugabe von nur 20 mg Gift tritt jetzt vollständige Lähmung ein.

E. Heubel[1]) hat die Behauptung aufgestellt, dass man die abtödtende Wirkung sehr vieler Herzgifte vom Herzen des Frosches durch Auswaschen wieder fortschaffen könne. Bis zu einem gewissen Grade bestätigen Versuch 67 und 69 diese Ansicht.

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 1889, Bd. 45, H. 10—12.

Versuch 70. Die gleiche Versuchsanordnung. Grosses Herz.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 20 m.	30	9,0	
21 m.	31	9,5	
22 m.	30	9,5	
24 m.	30	9,5	
25 m.	30	9,5	
26 m.	31	8,5	
28 m.			15 mg Sapindus-Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
30 m.	30	9,5	
31 m.	30	9,5	
32 m.	31	9,5	
34 m.	31	9,5	
35 m.	31	9,5	
36 m.	31	9,5	
38 m.	31	9,5	
40 m.	31	9,5	
42 m.	30	9,5	
43 m.	30	9,0	
45 m.	29	9,0	
46 m.			Noch 30 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
47 m.	29	8,0	
48 m.	26	7,5	
49 m.	24	7,5	
51 m.	22	9,5	
53 m.	23	9,5	
55 m.	24	10,0	
56 m.	26	10,0	
57 m.	25	10,0	
58 m.			Noch 20 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
59 m.	18	7,0	
12 h. 0 m.	16	6,5	
1 m.	17	6,5	
2 m.	16	6,5	
3 m.	18	6,5	
4 m.	18	6,5	
6 m.	18	6,5	
7 m.	20	7,0	
8 m.	22	6,5	
9 m.	22	6,0	
11 m.	25	3,5	Kammer zieht sich unregelmässig zusammen, bekommt Einschnürungen.
12 m.	25	2,5	
13 m.	23	2,0	
14 m.	24	1,0	
15 m.	22	0	
17 m.	0	0	Kammer steht still; Vorkammern schlagen noch kaum andeutungsweise.
18 m.	0	0	Das Herz wird nach Entfernung des Giftes mit normaler Blutmischung durchströmt.
19 m.	5	0	Die Kammer fängt an der Basis wieder an zu schlagen, während die Spitze unbeweglich steht.
30 m.	19	0,8	Herz schlägt nur an der Basis.
32 m.	19	0,8	
33 m.	22	1,0	
34 m.	22	1,0	
36 m.	22	1,3	Herzschlag wird normaler.
38 m.	24	1,6	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 40 m.	24	1,6	Herzschlag wird normaler.
42 m.	24	1,7	
44 m.	24	1,8	
45 m.	24	1,8	Herzschlag scheinbar ganz normal.
46 m.	24	1,8	
47 m.	23	1,5	
48 m.	23	1,5	
50 m.	23	1,5	
52 m.			10 mg Gift : 50 ccm Blutmischung.
53 m.	25	1,5	
55 m.	24	2,5	
57 m.	23	1,3	
59 m.	14	0,9	
1 h. 0 m.	16	0,5	
1 m.	8	0,5	
2 m.	8	0,2	
3 m.	5	0	
4 m.	6	0	

Dieser Versuch zeigt, dass unser Gift erst in einer Menge von **65 mg** die Leistungsfähigkeit eines grossen Herzens aufhebt; beim sofort darauf vorgenommenen Durchströmen des Herzens mit normaler Blutmischung erholt sich zwar das Organ etwas, wird aber jetzt schon durch kleine Giftmengen wieder abgetödtet.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 71. Die gleiche Versuchsanordnung. Katzenblut-Kochsalzmischung.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 4 m.	37	5,0	
5 m.	37	5,0	
6 m.	37	5,0	
7 m.	37	5,1	
8 m.	37	5,1	
9 m.	37	5,1	
11 m.	38	5,1	
12 m.			50 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
13 m.	39	6,0	
14 m.	37	5,0	
15 m.	37	4,5	
16 m.	37	4,5	
18 m.	37	4,5	
19 m.	37	4,5	
21 m.	36	4,0	
22 m.	37	4,0	
24 m.	36	4,3	
26 m.	36	4,5	
27 m.	36	4,5	
29 m.	36	4,8	
30 m.	35	4,8	
31 m.	35	4,8	
33 m.	35	4,8	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 34 m.			Noch 30 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
35 m.	35	6,5	
36 m.	35	6,5	
37 m.	35	6,5	
38 m.	35	6,5	
40 m.	35	6,3	
42 m.	35	6,5	
44 m.	35	6,0	
45 m.	33	5.5	
46 m.	32	5,5	
47 m.	32	5,5	
49 m.	24	3,0	
50 m.	24	3,2	
51 m.	24	3,2	
52 m.	23	3,5	Herzschläge unregelmässig.
53 m.	21	3,5	
54 m.	23	3,3	
55 m.	23	3,3	
56 m.	23	3,3	Stark ausgesprochene Diastole.
57 m.	23	3,3	
58 m.	23	3,3	
59 m.			Noch 30 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
12 h. 0 m.	21	1,5	
1 m.	20	1,5	
2 m.	20	1,5	
3 m.	20	2,5	
4 m.	20	2,0	
5 m.	18	1,5	Herzschläge sehr unregelmässig und flach.
6 m.	19	1,6	
7 m.	19	1,5	
8 m.	19	1,5	
10 m.	18	1,3	
11 m.	18	1,3	
13 m.	16	1,0	Herzschläge kaum noch wahrnehmbar.
14 m.	16	1,0	
15 m.	0	0	Das Herz wird nach Entfernung des Giftes mit normaler Blutmischung durchströmt.
18 m.	6	0,5	Es belebt sich wieder; zunächst schlägt es aber noch sehr langsam und schwach.
20 m.	18	1,6	
21 m.	19	2,0	Das Schlagen ist etwas besser geworden. (21–23 m.)
22 m.	19	2,1	
23 m.	18	2,0	
24 m.	15	1,6	
25 m.	15	1,6	
26 m.	16	1,0	Herz erlahmt von Neuem, also ohne Gift. (26–29 m.)
27 m.	12	1,0	
28 m.	13	1,0	
29 m.	10	0,5	
30 m.	10	0	
31 m.	8	0	
32 m.	0	0	Auch auf Reize schlägt das Herz nicht mehr.

Dieser Versuch zeigt, dass eine Menge von **80 mg** Chamälirin auf 50 ccm Blutmischung die Frequenz und die Intensität der einzelnen Herzcontractionen erst nach 12 Minuten langer Einwirkung schwächt. Eine Menge von **110 mg** bewirkt vollständige Lähmung des

Herzens, die auch bei Durchleiten von neuem Blute nicht dauernd beseitigt werden kann.

Versuch 72. Die gleiche Versuchsanordnung. Sehr kräftiges Herz.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 33 m.	39	4,0	
35 m.	39	5,0	
36 m.	39	5,5	
38 m.	38	5,5	
39 m.	38	5,5	
40 m.	38	5,7	
41 m.	37	6,0	
42 m.	36	5,8	
44 m.	36	6,0	
46 m.	36	6,0	
47 m.			50 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
48 m.	36	6,0	
49 m.	35	6,0	
50 m.	35	5,8	
51 m.	34	5,6	
52 m.	35	5,6	
54 m.	35	5,6	
55 m.	35	5,5	
57 m.	35	5,5	
59 m.	35	5,5	
12 h. 0 m.	35	5,5	
1 m.	35	5,5	
3 m.	35	5,5	
4 m.	35	5,5	
6 m.	34	5,5	
7 m.	34	5,4	
8 m.	34	5,4	
9 m.	34	5,4	
10 m.			Noch 50 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
11 m.	33	5,5	
13 m.	33	5,2	
14 m.	33	5,2	
15 m.	33	5,0	
17 m.	33	5,0	
19 m.	33	5,0	
20 m.	33	5,0	
21 m.	32	4,8	
22 m.	31	5,0	
23 m.	31	5,0	
24 m.			Noch 50 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
26 m.	31	5,0	
27 m.	30	5,0	
29 m.	30	5,0	
30 m.	30	4,5	
32 m.	30	4,6	
33 m.	31	4,6	
34 m.	30	5,0	
36 m.	30	5,0	
37 m.	30	5,0	
39 m.	30	5,0	
40 m.			Noch 50 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
41 m.	28	5,0	
42 m.	28	4,6	
44 m.	28	4,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 46 m.	28	4,0	
47 m.	28	4,0	
49 m.	27	3,8	
50 m.	27	4,0	
51 m.	28	3,7	
53 m.	26	3,6	
54 m.	26	3,6	
55 m.			Noch 20 mg Chamälirin : 50 ccm Blutmischung.
56 m.	21	3,0	
58 m.	21	3,0	
59 m.	21	3,0	
1 h. 1 m.	21	3,0	
3 m.	19	2,6	
4 m.	19	2,6	
5 m.	17	2,5	
6 m.	17	2,3	
8 m.	19	2,5	
9 m.	19	2,5	
11 m.	17	2.5	Herzcontractionen werden unregelmässig.
12 m.	16	1,7	
13 m.	15	1,7	
14 m.	15	1,7	Contractionen sehr schwach.
25 m.	0	0	Herz steht still.
2 h. 55 m.	8	1,0	Das seit 30 Minuten still stehende Herz wird nach Entfernung des Giftes mit normaler Blutmischung durchspült.
57 m.	16	1,0	
58 m.	19	1.0	
59 m.	23	0,5	
3 h. 0 m.	23	0.5	
1 m.	21	0	
2 m.	21	0,5	
3 m.	21	0,5	
4 m.	23	1,0	
5 m.	23	0.5	
6 m.	21	0.5	
7 m.	22	0	
8 m.	21	0	Versuch wird abgebrochen.

Aus diesem Versuche ersieht man, dass eine Menge von **200 mg** Chamälirin die Herzthätigkeit zwar auf Null herabsetzt, aber selbst bei sehr langer Einwirkung nicht vollständig lähmt; es gelingt vielmehr durch Ausspülen mit normaler Blutflüssigkeit wieder Pulsationen, wenn auch energielose, hervorzurufen.

Die vorstehenden Versuche am Froschherz ergeben, dass meine drei Saponinsubstanzen ganz analog ihrer deletären Einwirkung auf periphere Nerven und auf die willkürliche Musculatur auch eine mehr oder weniger vollständige Lähmung des Herzprotoplasmas bewirken. Am stärksten von diesen Substanzen wirkt das levantische Sapotoxin, dann das Sapindus-Saponin und endlich erst am schwächsten das Chamälirin.

Es kann jedoch nicht geleugnet werden, dass die Wirkung auf den Herzmuskel und auf die Herznerven eine schwächere ist, als man nach den Versuchen der vorhergehenden Kapitel erwarten sollte, so dass wir das Herz des Frosches als relativ wenig empfindlich gegen

unsere Gifte bezeichnen müssen. Wir werden weiter unten sehen, dass dies auch für das Warmblüterherz gilt. Diese relative Unempfindlichkeit zeigt sich auch in der schon erwähnten, von Heubel für einige Herzgifte besonders betonten Eigenthümlichkeit, dass nach scheinbar vollständiger Lähmung eine Auswaschung mit unvergifteter Blutkochsalzmischung wieder Contractionen hervorruft.

Nach älteren Versuchen von H. Koehler und nach neueren von G. Rummo[1]) sollen die Saponinsubstanzen auf das Herz gerade umgekehrt wirken als die Substanzen der Digitalingruppe. Ich kann auf Grund meiner Versuche diese Angabe durchaus nicht bestätigen.

Nach Greene[2]) soll das Chamälirin ein Herzgift sein, welches vorzugsweise diastolischen, ausnahmsweise auch systolischen Stillstand bedingt. Aus meinen Versuchen glaube ich schliessen zu können, dass unsere Substanzen weder characteristische Systole noch characteristische Diastole machen, sondern einen Stillstand in Mittelstellung.

Zum Schluss muss ich noch erwähnen, dass bei allen Williamsschen Versuchen eine im nächsten Kapitel näher zu besprechende Wirkung mit in Betracht kommt, welche in theilweiser Auflösung der rothen Blutkörperchen besteht. Aus diesem Grunde habe ich auch einen Versuch bei der giftigsten meiner drei Substanzen mit Serum statt mit Blut angestellt. Bei den beiden andern war die Giftwirkung auf's Herz so schwach, dass es kaum der Mühe gelohnt hatte, die Versuche mit Serum zu wiederholen. Ein Unterschied in der Wirkung würde wohl kaum merkbar gewesen sein.

VIII. Wirkung meiner Substanzen auf das Blut.

Wie das Protoplasma aller Gewebe des Körpers, so wird auch das des Blutes durch die Saponinsubstanzen verändert, indem die rothen Blutkörperchen theilweise aufgelöst werden, wodurch das Blut lackfarbig und eigenthümlich dunkel wird.

Man stellt die Versuche am besten so an, dass man das Blut 50—100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, davon Proben von 10—25 ccm in dicke Reagensgläser einfüllt und das Gift in verschiedener Concentration hinzufügt. Nach 1—6—12 Stunden hat sich dann bei den unwirksamen Giften oben farbloses Serum gebildet und die Blutkörperchen liegen als dichte Masse am Boden; bei den wirksamen Giften aber hat sich eine rothe Lösung mit weissem Bodensatz gebildet oder der Bodensatz fehlt auch gänzlich. Das Blut war Rinderblut in den meisten meiner Versuche.

---

[1]) Sul concetto dei farmaci cardiaci e sopratutto dell'azione della saponina sul cuore e suo antagonismno coi veri tossici del cuore, del prof. G. Rummo. La Medicina contemporanea 1, 1884, p. 70; Rivista di chimica medica e farmaceutica vol. 2, 1884, p. 287.

[2]) On the physiological action of Chamaelirin. Philadelphia Medical Times 1880, p. 565; Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1880, 1, p. 465.

Tabelle der Auflösung des 50—100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige	Theilweise	Name des Beobachters.
	Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von		
Cyclamin	1 : 100000	1 : 285000	Tufanow
Herniaria-Saponin	1 : 40000		Kobert
Levantisches Sapotoxin	1 : 20000	1 : 50000	Kruskal
Sapindus-Sapotoxin	1 : 14000	1 : 25000	Kruskal
Senegin	1 : 12000	1 : 32000	Kobert
Quillaja-Sapotoxin	1 : 10000	1 : 150000	Kobert, Pachorukow
Solanin	1 : 8300	1 : 12000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8000	1 : 100000	Kobert, Tufanow
Senegin	1 : 8000	1 : 32000	Atlass
Ricinussolvin	1 : 5000	1 : 8000	Kobert
Chamälirin	1 : 700	1 : 800	Kruskal
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1500	Rywosch
Taurocholsaures Natron	1 : 600		Rywosch
Choloidinsaures Natron	1 : 500		Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200		Rywosch
Hyocholsaures Natron	1 : 200		Rywosch
Kohlensaures Natron	1 : 70	1 : 150	Kruskal
Glycocholsaures Natron	1 : 50		Rywosch
Aether	1 : 13		Tufanow

Das levantische Sapotoxin brachte, wie die Tabelle zeigt, eine vollständige Lösung der rothen Blutkörperchen des bekanntlich ziemlich resistenzfähigen Rinderblutes noch bei einer Concentration von 1 : 20000; das Sapindus-Sapotoxin noch bei einer Verdünnung von 1 : 14000 und das Chamälirin bloss noch bei 1 : 700 hervor.

Bei diesen drei Substanzen ist also die Intensität der Wirkung auf das Blut der Intensität der Wirkung auf den Gesammtorganismus ungefähr proportional, bei einigen anderen in der Tabelle aufgeführten aber nicht. Eine der von mir angeführten Zahlen, nämlich die für Solanin, stimmt nicht überein mit der Angabe von Perles[1]), welcher damit noch bei 100000facher Verdünnung Auflösung der Blutkörperchen erzielte. Der Grund der Differenz liegt wohl darin, dass Perles mit Meerschweinchenblut arbeitete, welches vielleicht leichter löslich ist.

Endlich darf ich nicht unterlassen zu betonen, dass bei concentrirterem Blute, wie wir es z. B. im Williams'schen Apparate anwenden (30 : 70), die Auflösung eine ganz ausserordentlich viel geringere ist als in obiger Tabelle. Entfernt man aus dem Blute das Serum und suspendirt die Blutkörperchen 1—2%ig in physiologischer Kochsalzlösung, so wirken die Saponinsubstanzen stärker als bei Anwesenheit des Serums.

[1]) Schmiedeberg's Archiv Bd. 26, 1890, p. 92.

IX. Wirkung meiner Substanzen auf den Blutdruck.

Angesichts der Thatsache, dass die Saponinsubstanzen Protoplasmagifte sind, welche fast alle Gewebe abtödten, musste natürlich auch erwartet werden, dass sie auf die Gefässe und deren Nerven energisch einzuwirken im Stande sind. Ein Umstand sprach freilich dagegen: wir haben nämlich früher (S. 48—52) gesehen, dass die Thiere nach der Einführung des Giftes ins Blut sich noch viele Stunden lang ganz normal verhalten können. War diese Beobachtung richtig, so konnte bei einem gewöhnlichen Blutdruckversuch, wo wir schon nach wenigen Minuten die Wirkung der Einspritzung sehen wollen, kaum ein schlagender Erfolg erwartet werden.

Versuch 73. Katze von 3200 g. Manometer in der Carotis communis dextra. In die Vena jugularis sinistra wird eine Injectionscanüle eingeführt und hier befestigt. Nun wird das Thier tracheotomirt, curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet und von Zeit zu Zeit Gift intravenös eingespritzt. T. bedeutet die Zeit, Bd. den in Millimeter Quecksilber abgelesenen Blutdruck und P. die Pulsfrequenz pro Minute. Zur Injection wurde levantisches Sapotoxin verwendet.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h. 27 m.	180—190	184	Injection von 5 mg Curare.
29 m.	176—190	166	
30 m.	178—196	166	
31 m.	120—140	176	
32 m.	100—140	189	
33 m.	100—140	200	
34 m.			1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
35 m.	110—150	196	
36 m.	130—170	196	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
38 m.	130—170	196	
39 m.	130—170	192	
40 m.	130—170	192	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
42 m.	130—170	188	
43 m.	130—170	192	
44 m.	130—160	188	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
46 m.	130—170	180	
47 m.	140—170	192	
48 m.	130—160	176	
50 m.	110—140	172	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
51 m.	110—130	182	
52 m.	110—120	172	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
54 m.	110—130	170	
55 m.	110—130	168	
57 m.	110—136	164	Puls noch sehr schön kräftig, wie im Anfang.
58 m.	110—140	164	
59 m.	110—136	170	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
11 h. 0 m.	110—136	164	
1 m.	110—136	170	
2 m.	116—136	168	
3 m.	130—140	164	
4 m.	130—150	164	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
5 m.	130—150	162	
6 m.	130—150	162	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
8 m.	110—130	162	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 9 m.	110—130	164	
10 m.	110—120	186	
11 m.	120—130	164	
12 m.	120—130	180	
14 m.	120—130	176	
16 m.	110—130	184	1 ccm Lösung = 13 mg Sapotoxin.
17 m.	110—130	184	
18 m.	110—130	142	
19 m.	110—130	188	
20 m.	110—130	188	
21 m.	110—120	176	
22 m.	110—130	184	
24 m.	110—130	180	
25 m.	110—130	176	
27 m.	110—130	180	
28 m.	110—124	160	
29 m.	110—114	136	
30 m.	110—130	136	
32 m.	110—130	136	0,5 ccm Lösung = 6 mg Sapotoxin.
33 m.	110—130	136	
34 m.	100—120	152	
35 m.	96—116	148	
36 m.	96—104	160	
38 m.	140—150	176	
39 m.	140—150	188	
40 m.	110—124	168	
41 m.	100—116	132	
42 m.	96—104	136	
43 m.	90—104	128	
44 m.	90—105	124	
46 m.	90—100	120	
47 m.	96—104	128	
49 m.	96—104	124	
50 m.	96—104	124	
52 m.	90— 96	120	
53 m.	90— 96	120	
54 m.	90— 96	120	Puls fast noch so kräftig wie zu Anfang.
56 m.	90— 94	120	
57 m.	80— 90	120	
58 m.	76— 84	120	
12 h. 0 m.	76— 80	96	
1 m.	80— 84	124	
2 m.	64— 70	116	
3 m.	80— 90	124	
5 m.	90—100	100	
6 m.	90—100	116	
8 m.	80— 90	116	
9 m.	80— 90	118	
10 m.	76— 84	116	
11 m.	72— 80	104	
12 m.	66— 76	104	
13 m.	60— 64	116	
14 m.	60— 70	90	
15 m.	70— 76	124	
16 m.	70— 76	128	
17 m.	70— 76	120	
18 m.	70— 76	128	
19 m.	76— 80	140	
20 m.	70— 80	100	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h. 21 m.	70— 80	120	
22 m.	70— 76	124	
24 m.	70— 76	106	
26 m.	70— 76	80	
27 m.	70— 76	100	
28 m.	80— 92	116	Die Katze erwacht und bewegt die Beine.
29 m.	110—120	112	
30 m.	110—120	120	
31 m.	90—110	120	
32 m.	90—100	104	
33 m.	100—110	114	
34 m.	80— 90	118	
35 m.	80— 90	118	
36 m.	100—110	120	
37 m.	90--100	124	
38 m.	80— 90	124	
39 m.	80— 90	124	Sie lässt blutfreien Harn.
40 m.	90—100	120	
41 m.	80—100	120	
42 m.	100—110	120	
44 m.	100—110	116	
45 m.	110—116	116	
46 m.	100—110	116	
47 m.	110—116	112	
49 m.	90— 96	108	
50 m.	90— 96	108	
51 m.	90— 96	108	
52 m.	90	104	
53 m.	90	104	
54 m.	90	104	Abbruch des Versuches.

Die Katze wird entblutet, das Herz ausgeschnitten und in warmes Wasser gelegt: es schlägt darin noch einige Minuten ganz deutlich. Das Arterienblut gerinnt an der Luft sehr langsam.

Section: Unter dem Endocard des linken Ventrikels starke Blutaustritte; im Darm keine Blutungen.

Der Versuch zeigt, dass das levantische Sapotoxin selbst in einer die tödtliche Menge stark überschreitenden Dose von **136 mg** sofort auf den Blutdruck nur sehr wenig und auf den Puls gar nicht einwirkt, selbst wenn man Stunden lang die Beobachtung fortsetzt. Die Wirkung kommt eben erst langsam und später. Das Intactbleiben des Pulses zu einer Zeit, wo schon schwere anatomische Veränderungen des Herzens vorliegen, ist sehr auffallend. Bemerkenswerth ist auch, dass der Harn trotz der enormen Giftmenge nicht einmal Spuren von Haemoglobin enthielt.

Versuch 74. Hund von 2250 g, auf dieselbe Weise wie im vorigen Versuch behandelt. Tracheotomirt, curarisirt, künstliche Athmung eingeleitet und von Zeit zu Zeit mit Sapindus-Sapotoxin intravenös vergiftet.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 45 m.	130—140	170	
46 m.	120—130	172	Injection von 13 mg Gift.
47 m.	100—190	172	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 48 m.	100—120	200	
49 m.	100—120	200	
50 m.	116—130	200	
52 m.	116—130	200	
53 m.	126—140	196	
54 m.	126—150	200	Injection von 13 mg Gift.
56 m.	104—120	168	
57 m.	96—110	178	
58 m.	110—120	180	
59 m.	116—130	180	Injection von 8 mg Gift.
12 h. 1 m.	116—130	180	
2 m.	130—150	176	
3 m.	130—150	180	
4 m.	130—150	180	
5 m.	140—150	176	
7 m.	140—150	200	
8 m.	130—144	200	Injection von 26 mg Gift.
9 m.	90—100	156	
10 m.	80— 90	160	
12 m.	100—124	168	
13 m.	90—100	180	
15 m.	90—100	180	
16 m.	110—124	200	Injection von 26 mg Gift.
17 m.	110—120	152	
18 m.	110—120	154	
19 m.	100—120	164	
21 m.	100—120	164	Injection von 26 mg Gift.
23 m.	90—100	160	
24 m.	70— 80	156	
25 m.	80— 90	160	
27 m.	80— 90	152	
28 m.	84— 90	142	
29 m.	70— 90	146	Injection von 26 mg Gift.
30 m.	70— 90	148	
31 m.	80— 90	152	
32 m.	80— 90	158	
33 m.	80— 90	152	
34 m.	76— 80	152	
35 m.	70— 90	152	
37 m.	70— 90	148	
38 m.	70— 80	150	
39 m.	70— 90	148	
40 m.	70— 90	148	
42 m.	60— 80	140	
43 m.	60— 80	148	
44 m.	60— 80	148	
46 m.	70— 80	148	
47 m.	70— 80	154	
48 m.	70— 90	158	
50 m.	70— 90	158	
51 m.	70— 90	160	
52 m.	70— 80	160	
53 m.	70— 90	160	
54 m.	70— 90	162	
55 m.	70— 90	158	
56 m.	70— 90	158	
57 m.	70— 90	158	
59 m.	60— 80	158	
1 h. 3 m.	70— 90	160	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
1 h. 4 m.	70—90	160	
5 m.	70—90	158	
6 m.	70—90	158	
7 m.	80—90	152	
8 m.	80—90	152	
10 m.	80—90	152	Injection von 26 mg Gift.
11 m.	70—80	140	
12 m.	60—70	140	
13 m.	60—70	142	
14 m.	60—70	148	
16 m.	70—80	152	
17 m.	70—90	158	Injection von 26 mg Gift.
18 m.	60—90	140	
19 m.	70—80	140	
20 m.	70—90	158	
21 m.	70—90	158	
22 m.	70—80	158	
25 m.	70—90	152	Versuch abgebrochen.

Das Thier wird entblutet; das Blut, geschlagen, gerinnt langsamer als es sonst zu thun pflegt. Das nicht geschlagene Blut war nach 20 Minuten noch nicht geronnen.

Section: Das Herz schlägt während der Section noch eine Zeitlang fort; selbst aufgeschnitten schlägt es noch circa 10 Minuten lang. Im linken Ventrikel starke subendocardiale Blutaustritte. Der Darm röther, als bei einem vorher entbluteten Thiere zu erwarten war. Sonst alle Organe ohne Veränderungen.

Dieser Versuch zeigt, dass auch das Sapindus-Sapotoxin selbst in der enorm hohen Dose von **190 mg** sofort auf den Blutdruck und den Puls nur sehr wenig einwirkt. Das Intactbleiben des Pulses zu einer Zeit, wo schon schwere anatomische Veränderungen des Herzens vorliegen, ist ebenso wie bei dem levantischen Sapotoxin sehr auffallend.

Ich hätte jetzt eigentlich auch noch einen Versuch mit Chamälirin machen sollen, doch unterliess ich ihn, da er wohl gerade so ausgefallen wäre.

Es scheint eine Eigenthümlichkeit aller Saponinsubstanzen zu sein, dass sie auf den Blutdruck selbst bei Injection von mehr als tödtlichen Dosen nicht unmittelbar einwirken, während kurz vor dem Tode, wie man auch ohne Manometer feststellen kann, der Blutdruck allerdings beträchtlich erniedrigt ist.

Es musste nun von Interesse sein, das Verhalten der lebenden Gefässwand an sogenannten Durchströmungsversuchen weiter zu verfolgen. Derartige Versuche bringt uns das folgende Kapitel.

X. Wirkung meiner Substanzen auf überlebende Organe von Warmblütern.

Diese Versuche wurden an Organen eben geschlachteter Thiere mit dem unverdünnten Blute desselben Thieres vorgenommen. Vom Momente des Todes der Thiere bis zum Beginn des Durchströmungsversuches vergingen höchstens 40 Minuten. Die Organe wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von Kobert und Thomson angegebenen Weise ausgeführt, die in diesen Institutsarbeiten schon oft besprochen worden ist. T. bedeutet die Zeit und Q. die pro Minute aus der Vene des Organs abgeflossene Blutmenge in ccm.

1. Versuche mit levantischem Sapotoxin.

Versuch 75. Kalbsniere.

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 18 m.	29,0
19 m.	20,0
20 m.	23,0
21 m.	22,0
22 m.	14,0
23 m.	14,0
24 m.	14,0
25 m.	14,0
26 m.	15,0
27 m.	14,0
28 m.	15,0
29 m.	15,0
20 mg Sapotoxin : 100 ccm Blut.	
30 m.	17,5
Normales Blut.	
31 m.	19,0
32 m.	16,0
33 m.	16,0
34 m.	15,0
35 m.	16,0
36 m.	16,0
Gift derselben Concentration.	
37 m.	19,5
38 m.	19,0
3 h. 39 m.	18,0
40 m.	14,5
Normales Blut.	
41 m.	11,0
42 m.	11,0
43 m.	11,0
44 m.	10,5
45 m.	11,0
Gift derselben Concentration.	
46 m.	15,0
47 m.	13,0
48 m.	11,0
Normales Blut.	
49 m.	10,0
50 m.	10,0
51 m.	10,0
52 m.	9,0
53 m.	9,0
Gift derselben Concentration.	
54 m.	11,5
55 m.	16,0
Normales Blut.	
56 m.	13,0
57 m.	10,0
58 m.	10,0
3 h. 59 m.	9,0
4 h. 0 m.	9,0
Gift derselben Concentration.	
1 m.	11,5
2 m.	11,5
3 m.	13,0
4 m.	13,0
5 m.	13,0
Normales Blut.	
6 m.	12,0
7 m.	9,0
8 m.	9,0
9 m.	5,0
10 m.	6,0
11 m.	6,0
40 mg Gift : 100 ccm Blut.	
12 m.	11,0
13 m.	11,0
Normales Blut.	
14 m.	10,0
15 m.	8,0
16 m.	5,0
17 m.	3,0

Die Niere ist abgestorben. Versuch abgebrochen.

Versuch 76. Kalbsniere.

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 6 m.	10,0
7 m.	14,0
8 m.	12,0
9 m.	12,0
10 m.	14,0
11 m.	16,0
12 m.	16,0
13 m.	14,0
14 m.	11,0
15 m.	13,0
16 m.	10,0
17 m.	10,0
18 m.	11,0
19 m.	10,0
20 m.	10,0
20 mg Gift : 100 ccm Blut.	
21 m.	14,0
22 m.	14,0
Normales Blut.	
23 m.	11,0
24 m.	11,0
25 m.	8,0
26 m.	7,0
27 m.	7,0
28 m.	8,0
29 m.	7,0
Gift derselben Concentration.	
30 m.	9,0
31 m.	9,0
Normales Blut.	
3 h. 32 m.	7,0
33 m.	7,0
34 m.	7,0
35 m.	7,0
Gift derselben Concentration.	
36 m.	8,0
37 m.	8,0
38 m.	8,0
Normales Blut.	
39 m.	7,0
40 m.	7,0
41 m.	7,0
42 m.	7,0
43 m.	7,0
40 mg Sapotoxin : 100 ccm Blut.	
44 m.	8,0
45 m.	7,0
46 m.	6,0
47 m.	5,0
48 m.	5,0
Normales Blut.	
49 m.	4,0
50 m.	4,0
51 m.	4,0
52 m.	4,5
3 h. 53 m.	4,5
54 m.	6,0
55 m.	6,5
57 m.	6,5
58 m.	6,0
59 m.	6,0
Gift derselben Concentration.	
4 h. 0 m.	6,0
1 m.	7,0
2 m.	4,0
3 m.	5,0
4 m.	5,0
5 m.	4,0
6 m.	4,0
7 m.	4,0
8 m.	3,5
9 m.	4,0
Normales Blut.	
10 m.	3,0
11 m.	3,0
12 m.	4,0
13 m.	4,0
14 m.	3,5
15 m.	3,0

Niere ist abgestorben. Versuch abgebrochen.

Versuch 77. Ochsenfuss.

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 45 m.	5,0
46 m.	5,0
47 m.	5,0
48 m.	4,5
49 m.	4,5
50 m.	5,0
51 m.	5,0
52 m.	5,0
20 mg Sapotoxin : 100 ccm Blut.	
53 m.	6,0
54 m.	6,5
55 m.	8,0
56 m.	8,0
57 m.	7,0
Normales Blut.	
3 h. 58 m.	7,0
59 m.	7,0
4 h. 0 m.	7,0
1 m.	7,0
2 m.	8,5
3 m.	9,5
4 m.	9,0
5 m.	9,0
6 m.	9,5
7 m.	9,5
Gift derselben Concentration.	
8 m.	10,0
9 m.	9,5
10 m.	9,5
4 h. 11 m.	9,0
12 m.	8,0
Normales Blut.	
13 m.	8,0
16 m.	8,0
17 m.	7,0
18 m.	7,0
19 m.	7,0
20 m.	8,0
21 m.	8,0
22 m.	8,0
40 mg Gift : 100 ccm Blut.	
23 m.	9,0
24 m.	9,0
25 m.	6,0
26 m.	3,0
27 m.	3,0

T.	Q.
Normales Blut.	
4 h. 28 m.	3,0
29 m.	3,0
30 m.	5,0
31 m.	5,0
32 m.	6,0
33 m.	6,0
Gift derselben Concentration.	
34 m.	6,0
35 m.	5,0
36 m.	3,0
4 h. 37 m.	3,0
38 m.	3,0
Normales Blut.	
39 m.	2,0
40 m.	3,0
41 m.	5,0
42 m.	4,0
43 m.	4,5
44 m.	5,0
45 m.	5,0
46 m.	4,0
47 m.	5,0
48 m.	5.5
Gift derselben Concentration.	
4 h. 49 m.	6,0
50 m.	4,0
51 m.	3,0
52 m.	3,0
53 m.	2,0
54 m.	2,0

Der Fuss ist abgestorben. Versuch abgebrochen.

2. Versuche mit Sapindus-Sapotoxin.

Versuch 78. Kalbsniere.

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 49 m.	5,0
50 m.	5,0
51 m.	5,0
52 m.	5,5
53 m.	5,5
54 m.	6,5
55 m.	6,0
56 m.	6,0
57 m.	6,0
58 m.	6,0
20 mg Gift : 100 ccm Blut.	
59 m.	10,0
4 h. 0 m.	10,0
1 m.	7,0
2 m.	6,0
3 m.	6,0
Normales Blut.	
4 m.	5,0
5 m.	6,0
4 h. 6 m.	5,5
7 m.	5,0
8 m.	6,0
9 m.	5,5
10 m.	5,5
11 m.	4,5
12 m.	4,0
Gift derselben Concentration.	
13 m.	6,0
14 m.	6,0
15 m.	5,0
16 m.	5,0
17 m.	5,0
Normales Blut.	
18 m.	4,0
19 m.	5,0
20 m.	5,0
21 m.	5,0
4 h. 22 m.	4,0
23 m.	4,0
24 m.	4,0
25 m.	4,0
40 mg Gift : 100 ccm Blut.	
26 m.	3,0
27 m.	5,0
28 m.	5,0
29 m.	3,0
30 m.	3,0
Normales Blut.	
31 m.	2,0
32 m.	2,0
33 m.	2,0
34 m.	2,0
35 m.	1,5
36 m.	1.5

Die Niere ist abgestorben. Versuch abgebrochen.

3. Versuche mit Chamälirin.

Versuch 79. Ochsenniere.

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 20 m.	72,0
21 m.	66,0
3 h. 22 m.	67,0
23 m.	63,0
24 m.	67,0
40 mg Chamälirin : 100 ccm Blut.	
3 h. 25 m.	93,0

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 26 m.	87,0
27 m.	75,0
28 m.	70,0
29 m.	63,0
30 m.	67,0
31 m.	62,0
32 m.	61,0
Gift derselben Concentration.	
33 m.	82,0
34 m.	115,0
Normales Blut.	
35 m.	71,0
36 m.	54,0
37 m.	52,0
38 m.	50,0
20 mg Gift : 100 ccm Blut.	
39 m.	72,0
40 m.	135,0

T.	Q.
Normales Blut.	
3 h. 41 m.	112,0
42 m.	97,0
43 m.	65,0
44 m.	60,0
45 m.	55,0
46 m.	45,0
47 m.	45,0
48 m.	42,0
Gift derselben Concentration.	
49 m.	48,0
50 m.	63,0
51 m.	67,0
Normales Blut.	
52 m.	50,0
53 m.	47,0
54 m.	33,0

T.	Q.
Gift derselben Concentration.	
3 h. 55 m.	39,0
56 m.	51,0
57 m.	51,0
Normales Blut.	
58 m.	37,0
59 m.	24,0
4 h. 0 m.	20,0
Gift derselben Concentration.	
1 m.	53,0
2 m.	59,0
3 m.	48,0
Normales Blut.	
4 m.	26,0
5 m.	16,0
Niere abgestorben. Versuch abgebrochen.	

Der Uebersicht wegen gebe ich auf der folgenden Seite eine Tabelle, welche die Wirkung der drei Saponinsubstanzen auf das Kaliber der Gefässe der isolirten Organe der Warmblüter, procentisch umgerechnet, veranschaulichen soll.

Die Tabelle zeigt, dass alle drei Saponinsubstanzen auf die Gefässe der Niere eines Warmblüters erweiternd wirken. Auffallend ist, dass das Chamälirin am stärksten, das levantische Sapotoxin am schwächsten erweiternd wirkt; das Sapindus-Sapotoxin steht wie immer in der Mitte. Es sind zu wenig Versuche, um behaupten zu können, dass das Chamälirin immer am stärksten wirken werde; aber soviel ersieht man doch daraus, dass alle drei Substanzen die Nierengefässe erweitern, selbst wenn die Concentration des Giftes im Blute nur 2 : 10000 beträgt und die Einwirkung nur drei Minuten dauert. Bei anderen Organen ist dies, wie meine wenigen Versuche am Fuss zeigen, nicht so der Fall. Es ist auch aus anderen Untersuchungen bekannt, dass gerade die Nierengefässe ein besonders empfindliches Reagens für Gefässgifte sind.

Wir werden wohl kaum irre gehen, wenn wir unsere Erweiterung durch die drei Saponinsubstanzen so erklären, dass wir sagen, die Gefässwandung wird durch das Gift in ihrer Vitalität sofort etwas geschwächt und verliert daher ihren Tonus. Bei den Blutdruckversuchen kommt diese Wirkung nicht zum Ausdruck, weil die Erweiterung in den ersten Stunden der Vergiftung vom vasomotorischen Centrum aus prompt compensirt wird.

I. Nr. des Versuchs.	II. Thierart.	III. Organ.	IV. Pharmakologisches Agens.	V. Pro Mille-Gehalt des Blutes an Gift.	VI. Dauer der Einwirkung in Minuten.	VII. Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Procenten.	VIII. Durchgeströmte absolute Menge des Giftes in mg.	IX. Bemerkungen.
1.	Kalb	Niere	Levantisches Sapotoxin	0,2	1	+ 27	3,6	
	"	"		0,2	4	+ 22	14,0	Die Wirkung lässt schon in der 3. Minute der Durchströmung wieder nach.
	"	"		0,2	3	+ 36	8,0	
	"	"		0,2	2	+ 68	5,6	
	"	"		0,2	5	+ 47	12,4	
	"	"		0,4	2	+ 83	8,8	
2.	Kalb	Niere		0,2	2	+ 40	5,6	
	"	"		0,2	2	+ 12	3,6	Die Wirkung lässt schon in der 2. Minute der Durchströmung wieder nach.
	"	"		0,2	3	+ 14	4,8	
	"	"		0,4	5	+ 14	12,0	Die Wirkung lässt schon in der 3. Minute der Durchströmung wieder nach.
	"	"		0,4	10	+ 17	18,4	Die Wirkung tritt erst in der 2. Minute ein und lässt schon in der 3. Minute der Durchströmung wieder nach.
3.	Ochs	Fuss	Levantisches Sapotoxin	0,2	5	+ 60	7,0	Die Wirkung tritt erst in der 3. Minute ein und hört schon in der 4. wieder auf.
	"	"		0,2	5	+ 9	9,0	
	"	"		0,4	5	+ 12	12,0	Die Wirkung lässt schon in der 2. Minute der Durchströmung wieder nach.
	"	"		0,4	5	+ 0	8,0	
	"	"		0,4	6	+ 9	8,0	Die Wirkung lässt schon in der 2. Minute der Durchströmung wieder nach.
4.	Kalb	Niere	Sapindus-Sapotoxin	0,2	5	+ 67	7,8	
	"	"		0,2	5	+ 50	5,4	Die Wirkung lässt schon in der 4. Minute der Durchströmung nach.
	"	"		0,4	5	+ 25	7,6	
5.	Ochs	Niere	Chamälirin	0,4	1	+ 89	37,2	
	"	"		0,4	2	+ 88	78,8	
	"	"		0 2	2	+ 170	41,4	
	"	"		0,2	3	+ 59	35,6	
	"	"		0.2	3	+ 55	28,2	
	"	"		0,2	3	+ 195	32,0	

XI. Wirkung des Sapotoxins auf Würmer.

Wenn der in den vorstehenden Kapiteln durchgeführte Gedanke, dass die Saponinsubstanzen Protoplasmagifte sind, richtig ist, so müssen diese Substanzen auch auf niedere Thiere, soweit dieselben nicht durch eine undurchdringliche Haut vor Giften sich schützen können, deletär einwirken. Ich hatte nicht Zeit und Gelegenheit, diesen Gedanken weiter durchzuführen, will aber doch wenigstens einen hierher gehörigen Versuch mittheilen.

Versuch 80. Es werden die bei der Section einer eben getödteten Katze im Darmrohr gefundenen Ascariden (Asc. lumbricoides) und Tänien (Taenia cucumerina) je in zwei Theile getheilt und eine Portion beider Würmer in Gläser mit reiner physiologischer Kochsalzlösung, die andere Portion aber in Gläser mit 5%iger levantischer Sapotoxinlösung gethan und bei Körpertemperatur gehalten.

Nach 2 Stunden waren die Ascariden im Gift noch ganz normal, während die Tänien sich kaum noch bewegten und zusammengeschrumpft lagen.

Nach 6 Stunden alle Ascariden im Gift normal; alle Tänien im Gift aber todt.

Nach 20 Stunden lebten die Ascariden auch noch.

In der physiologischen Kochsalzlösung lebten zu dieser Zeit auch noch die Tänien.

Dieser Versuch zeigt, dass die durch keine Chitinhülle geschützten Tänien der Vergiftung durch das levantische Sapotoxin schnell erliegen, während die Ascariden davon unbeeinflusst bleiben. Vermuthlich wird das Körperprotoplasma der Tänien von dem als Protoplasmagift wirkenden Sapotoxin coagulirt oder sonstwie verändert.

In ähnlicher Weise werden wohl alle Saponinsubstanzen wirken, soweit sie nicht entgiftet sind.

Als die vorliegende Arbeit bis zum Schluss bereits gedruckt war, erschien eine Mittheilung von O. Hesse[1]), in welcher theoretische Erörterungen über die Saponinformel aufgestellt werden. Ich konnte dieselbe natürlich nicht mehr berücksichtigen, möchte aber hier wenigstens hervorheben, dass der Autor der genannten Mittheilung, obwohl er dicht bei Stuttgart wohnt, die in Stuttgart erscheinenden Arbeiten unseres Institutes nicht zu kennen scheint, denn sonst würde er sich über Quillajasäure, Sapotoxin und Senegin wohl etwas anders äussern, als er es gethan hat. Dass er meine neun Monate vor seiner Mittheilung publicirte Dissertation übersehen hat, ist ein neuer Beweis für die Nothwendigkeit des Erscheinens unserer Dorpater Arbeiten im Buchhandel.

Alle Schlüsse aus vorstehender Arbeit spare ich mir auf bis zum Schluss der nachstehenden, auf ein verwandtes Thema bezüglichen.

---

[1]) Ueber Saponin. Annalen der Chemie Bd. **261**, 1891, p. 371.

II.

Ueber Agrostėmma Githago L.

Von

Nicolai Kruskal aus Kowno.

A. Historischer Theil.

I. Beschreibung der Pflanze.

Die Kornrade, Agrostemma Githago L., gehört zur Familie der Caryophylleae, Unterfamilie Sileneae, und wird meist mit den Lychnis-Arten zu einem Tribus verschmolzen. Die Pflanze gehört zu den verbreitetsten und characteristischsten unserer Getreideunkräuter; namentlich in den untern Donauländern gedeiht sie in schlechten Getreidejahren in grosser Menge zwischen der Saat. Die Pflanze ist einjährig; die spindelförmig dünne, verhältnissmässig kleine Wurzel treibt einen steifen aufrechten, 50—100 cm hohen, schlanken, einfachen oder meist nach oben in einige Aeste getheilten Stengel mit angeschwollenen Gelenken, der wie die ganze Pflanze durch angedrückte lange Haare überall grau oder fast weisslich erscheint. Die Blätter sind 4—12 cm lang, 1/2—1 cm breit, lanzett-linealisch, spitz, ganzrandig, am Grunde kurz scheidenartig, dreinervig verwachsen. Die Blüthen stehen einzeln in den Winkeln der Blätter; sie sind endständig, langgestielt, aufrecht, gross, blass violettroth, mit drei dunklen Adern; selten sind sie weisslich. Der Kelch ist 4—6 cm lang, fest, lederartig; die Röhre der Blumenkrone ist eiförmig, zehnkantig; die Zipfel sind länger als die Röhre, ungleich-linealisch zugespitzt. Die Zahl der Blumenblätter beträgt 5; sie sind verkehrt eiförmig. Von den 10 Staubfäden sind 5 mit den Blumenblättern verwachsen. Die Frucht ist eine einfächerige Kapsel, welche an der Spitze mit 5 den Fruchtblättern entsprechenden Zähnen aufspringt und etwa 30 schwarze, nierenförmige, höckerige Samen enthält.

Letztere sind es, die uns hier interessiren. Die Samen enthalten, wie im chemischen Theile noch ausführlich dargethan werden soll, eine Saponinsubstanz, und zwar befindet sich dieselbe nach den

Untersuchungen von Radlkofer[1]) nur im Embryo, während Samenschale und Mehlkörper (Sameneiweiss) davon frei sind. Dieser für die Verwendung der Kornradesamen als Nahrungsmittel sehr wichtige Umstand, den ich bestätigen kann, wird unten nochmals erwähnt werden.

II. Namen der Pflanze.

Ich werde zunächst die lateinischen Benennungen der Pflanze, die bei den verschiedenen Schriftstellern vorkommen, aufführen, dann die Benennungen der Kornrade in mehreren modernen Sprachen und zum Schluss die deutschen volksthümlichen Benennungen alphabetisch folgen lassen.

a) Aeltere botanische Bezeichnungen [2]).

1. Agrostemma Githago (von agros = der Acker und stemma = Kranz, Krone) — Linné.
2. Anthemon — Dodonaeus.
3. Caryophyllus arvensis.
4. Cuminum silvestre — Frank v. Frankenau.
5. Githago rosae marianae — Tragus.
6. Githago segetum — Desfontaines.
7. Git, Gitter.
8. Lichnis[3]) segetum major — Bauhin.
9. Lolium — Fuchs.
10. Lychnis[3]) agrostemma — Pillwax und Miller.
11. Lychnis alia inter triticum — Caesalpinus.
12. Lychnis githago — Scopoli und La Mark.
13. Lychnis arvensis — Tabernaemontanus.
14. Lychnis silvestris — Wirsung.
15. Melanthium agreste — Frank v. Frankenau.
16. Micanculus — Ruellius.
17. Nigella arvensis cornuta — } Frank v. Frankenau.
18. „ „ silvestris — } Frank v. Frankenau.
19. „ vulgaris — Laguna.
20. Nigellastrum — Dodonaeus, Simon Paullus etc.
21. Pseudomelanthium — Matthiolus, Lonicerus, Laguna, Pona, Lobelius, Dodonaeus, Thalius, Gerardus Anglus, Castor Durante.

---

[1]) Schriftliche Mittheilung von Prof. Radlkofer an Prof. Kobert vom 25. November 1885.

[2]) Viele Namen sind entlehnt von: Casp. Bauhini, pinax theatri botanici. Basileae 1671, p. 204.

[3]) Einige Schriftsteller schreiben „Lychnis", andere „Lichnis", und bei noch andern findet sich das eine und das andere.

b) Benennungen der Kornrade in mehreren modernen Sprachen.

Französisch: yvraie, ivraie, nielle, nielle des champs, couronne des blés, nielle bastarde, nielle fausse, nielle des blés, noyelle, gerzeau, coquel-ourde.
Englisch: corn cockle lychnis, corn campion, cockle weed, cornrose campanion, corn-bottle.
Italienisch: gettajone, gettone.
Neugriechisch: γόγγολι, κόκκολι.
Russisch: куколь, кукілъ.
Polnisch: kakol, czarnucha, czarnucha źytna.
Lettisch: kohkali.
Estnisch: Eiakad, Eilakad, robo heinad, ruki roosid, kulistid, kulitsad.

c) Die deutschen Volksbenennungen, zum Theil nach Pritzel und Jessen [1]).

1. Schwarzer Ackerkümmel — Toxites.
2. Bauernkümmel.
3. Buoll: Westphalen.
4. Chornbluama: St. Gallen.
5. Zottiger Feldkümmel — Winkler.
6. Fiella: mittelhochdeutsch.
7. Gerstenradel — Chytraeus.
8. Gid: mittelalterlich.
9. Grossraden — Tragus.
10. Kaurath: Pommern.
11. Klint — Simon Paullus.
12. Klockenblom: Bremen.
13. Kornblume: Eifel.
14. Rothe Kornblumen — Megenberg.
15. Kornlichtnägeli: Schweiz.
16. Kornlichtnelke — Kosteletzky.
17. Kornnägelblume — Frank v. Frankenau.
18. Kornnägelein: Memmingen.
19. Kornnägelen — Matthiolus.
20. Kornnäglin — Fuchs.
21. Kornnageli: Schweiz.
22. Kornnelke — Pillwax und Miller.
23. Kornraden: Schlesien.
24. Kornröschen — Rosenthal.
25. Kornrösle: Schweiz.
26. Kornrose: Schlesien.
27. Kornross — Tragus.
28. Kuckel: Niederlausitz.
29. Marienrosen — Schkuhr.
30. Wildes Marienrosslein — Wirsung.

---

[1]) Pritzel und Jessen, Die deutschen Volksnamen der Pflanzen. Hannover 1882, p. 224.

31. Nagleinrose — } Francus.
32. Nichel — } Francus.
33. Rååd: Schleswig-Holstein.
34. Radd: Eifel.
35. Rade: Holstein, Tirol.
36. Radel: Pommern, Bremen, Ditmarschen.
37. Radeln: Siebenbürgen.
38. Raden: Oesterreich — Tragus, Fuchs, Cordus.
39. Radten — Fuchs.
40. Raen: Unterweser.
41. Rahd: Mecklenburg.
42. Rahl: Braunschweig, Westphalen, Fallersleben.
43. Rale: Göttingen.
44. Ralenblume: Göttingen.
45. Rau: Osnabrück.
46. Raodl: } Altmark.
47. Raol: } Altmark.
48. Raolken: } Altmark.
49. Rapp: Werfen.
50. Rat: Eifel, Elsass.
51. Rate: Schlesien.
52. Raten — Wirsung.
53. Ratten: Elsass — Friese, Brunfels, Fuchs, Wirsung.
54. Rattenblumen — Brunfels.
55. Rattenrahl: Ditmarschen.
56. Rod: Schässburg.
57. Roel: Bremen.
58. Roggennägeli.
59. Roha: mittelhochdeutsch.
60. Rothmütze: Bremen.
61. Rottl: Pongau.
62. Satraden — Toxites.
63. Schneller — Pinicianus.
64. Schwarzcoriander — Appolinaris.

Auf einzelne historisch interessante Bezeichnungen werde ich noch später einzugehen haben.

III. Historisches über die Verwendung der Kornrade, namentlich als Heilmittel.

Es ist noch eine offene Frage, ob die alten Griechen das uns interessirende Agrostemma Githago L. gekannt haben. Sprengel in seiner Historia rei herbariae tritt nicht dafür ein. Wollen wir uns dagegen nach den Schriftstellern des XVI. und XVII. Jahrhunderts richten, die wenigstens zum Teil im μελάνθιον der Alten unsere Pflanze zu erkennen glaubten und sie demgemäss als Melanthium, auch wohl Pseudomelanthium bezeichneten, so war diese Pflanze schon vor

Hippokrates und den andern griechischen medicinischen Schriftstellern bekannt und wurde in der Medicin angewandt. Die gewöhnliche Deutung für das hippokratische μελάνθιον ist Nigella sativa, der Schwarzkümmel, das git, gith oder gitter der alten Lateiner (Celsus, Columella, Plinius).

R. v. Grot[1]), der sich eingehend mit der Deutung dieses Namens beschäftigt hat, ist dagegen aufgetreten, auch die zweite Art des Melanthiums, das sogen. Pseudomelanthium, als Schwarzkümmel zu deuten, worin ich ihm völlig beistimme; wenn aber Grot unter der letztgenannten Pflanze das Mutterkorn verstanden wissen will, so glaube ich ihm widersprechen zu können. Er führt nämlich zur Stütze seiner Ansicht mehrere gleich zu besprechende Beweise an, die meiner Ansicht nach durchaus nicht stichhaltig sind; vielmehr könnten dieselben zur Bestätigung meiner Vermuthung, dass das eine μελάνθιον oder ψευδομελάνθιον der Alten das jetzige Agrostemma Githago ist, dienen.

Der bei Hippokrates drei Mal vorkommende Zusatz zu Melanthion τὸ ἐκ τῶν πυρῶν ἐκλέξας passt, wie Grot richtig ausführt, jedenfalls nicht für Nigella, wohl aber für Agrostemma, wo ein Auslesen der reifen, schwarzen Fruchtkapseln und schwarzen Samen noch heute in mehreren Ländern Europas gerade wie beim Mutterkorn stattfindet. Zu derselben Zeit nämlich, wann das Getreide auf dem Felde geschnitten wird, sind auch die Fruchtkapseln der Kornrade reif und vermischen sich leicht mit dem Getreide, so dass die Bezeichnung ἐκλέξας, „Auslesen“, durchaus zutreffend ist.

Die Bezeichnung μελάνθιον (von μέλας = schwarz und ἄνθος = Blume, Blüthe) für eine violett blühende, aber in der Reife schwarze Fruchtkapseln und schwarze Samen tragende Pflanze, wie Kornrade es ist, ist bei der damaligen botanischen Unkenntniss wohl verzeihlich und durchaus nicht als falsch zu betrachten. Das von Stephanus[2]) angeführte Synonymum μελάνθιος πόα könnte für Kornrade besser (? Kobert) als für Mutterkorn angewandt werden.

Wie aus dem pharmakologischen und toxikologischen Theile dieser Arbeit ersichtlich sein wird, ist Kornrade recht giftig, so dass die Angabe von Dioscorides (III. 83), dass grosse Dosen der in Rede stehenden Pflanze der Alten den Tod verursachen können, sehr gut auch auf Agrostemma bezogen werden dürfte.

Die Anwendung des Melanthion, um Abort zu erregen, würde zwar besser auf Mutterkorn als auf Kornrade passen, es widerspricht aber nicht der Annahme, dass Kornrade nicht zu diesem Zwecke zu jener Zeit, wo man mit der Anwendung der Medicamente nicht sehr wählerisch war, gebraucht wurde. Die Kornrade wurde nicht nur zu jener Zeit, sondern selbst noch bis ins XVIII. Jahrhundert zu ähnlichen Zwecken und gegen verschiedene hierher gehörige Krankheiten, die weiter unten noch besprochen werden sollen, wiederholt angewandt.

Im Ganzen kommt nach Grot das Melanthion, resp. Pseudomelanthium in den hippokratischen Schriften 21 Mal vor, und zwar an folgenden Stellen: De morbis mulierum I (Erm. II, p. 605) im

---

[1]) Historische Studien aus dem pharmakol. Institut zu Dorpat, herausg. v. Kobert. Halle 1889, Bd. 1, p. 124.

[2]) Thesaurus linguae graecae, edidit Hase. Paris 1831, Tom. 5.

Pessar als Emmenagogum; p. 607 als reinigendes Pessar; p. 608 im Pessar, um Conception zu befördern; p. 620 mit unklarer Wirkung; p. 623 als Abtreibungsmittel; p. 627 als Zusatz zur Uterusirrigation bei Endometritis puerperalis; p. 631 innerlich und im Pessar, um Galle aus dem Uterus zu entleeren. — De mulieribus sterilibus (Erm. II, p. 666) zur Uterusausspülung bei Sterilität; p. 675 im Pessar gegen Sterilität; das Mittel soll sehr schwarz sein, Fieber und Anschwellung der Schamtheile erzeugen; p. 677 innerlich, um Conception herbeizuführen. — De morbis mulierum II (Erm. II, p. 773) innerlich gegen rothen Ausfluss; p. 782 im Pessar gegen hysterische Stickanfälle; p. 792 mit vielen andern Mitteln zur Ausspülung des Uterus, wenn sich nach Anwendung von Pessarien Schmerzen eingestellt haben; p. 793 mit derselben Indication. — De natura muliebri (Erm. II, p. 853) innerlich als Uterusmittel; p. 885 innerlich gegen Kopf-, Leib- und Lendenschmerzen; p. 888 im Pessar.

Wie wir sehen werden, fand die Kornrade noch in der Neuzeit gegen dieselbe und ähnliche Krankheiten Anwendung.

Es sei noch erwähnt, dass der Zusatz des Auslesens ἐκ τῶν πυρῶν, welcher nach Grot nur gut auf das Mutterkorn passen soll, bei den Hippokratikern auch noch bei zwei andern Pflanzen vorkommt, und zwar beim Taumellolch, wo ein Auslesen aus dem Getreide, ebenso wie bei der Kornrade, noch jetzt stattfindet, und bei einer andern Pflanze, deren Deutung unklar ist.

Ob meine Auslegung für Melanthion, resp. Pseudomelanthion zutreffender als die von Grot ist, will ich der Beurtheilung weiterer Forscher überlassen, und will nur noch hinzufügen, dass auch die bei Dioscorides[1]) vorkommende λυχνὶς ἀγρία von einigen neuen Schriftstellern[2]) mit der Kornrade identificirt wird, eine Annahme, welcher allerdings gewisse Bedenken von Fraas[3]) gegenüberstehen, der diese Pflanze eher für Melampyrum (Wachtelweizen) erklären möchte.

Plinius[4]) schreibt über die Anwendung und Wirkung des Melanthion Folgendes, was sich theilweise recht gut auf Kornrade beziehen lässt: „der Melanthionsaft wird ebenso wie der des Bilsenkrauts gesammelt, und ebenso ist er in grösserer Menge ein Gift, was um so mehr auffallen muss, da der Same dem Brode eine angenehme Würze ertheilt. Er reinigt auch die Augen, befördert das Harnen und den Monatsfluss, ja 30 Körner in ein Läppchen gebunden, sollen sogar die Nachgeburt abtreiben.“ Dass die Kornrade in grosser Menge giftig ist, habe ich schon erwähnt; trotzdem wird sie aber auch noch jetzt in vielen Gegenden Deutschlands und vielleicht auch anderer Länder zum Mehle zugesetzt und zu Brod verbacken. Nach Germershausen[5]) soll das Brod mehrerer Dörfer der Provinz Sachsen im

---

[1]) Dioscorides, De materia med. lib. III, cap. 105 (1 Theil p. 450 der Ausgabe von Sprengel).

[2]) Kosteletzky, Allgemeine medicinisch-pharmaceutische Flora, Bd. 5, 1836, p. 1924. — Winkler, Vollständiges Real-Lexicon der medicinisch-pharmaceutischen Naturgeschichte (Leipzig 1840), Bd. 1, p. 938.

[3]) Fraas, Synopsis plantarum florae classicae (München 1845), p. 105.

[4]) Die Naturgeschichte des Cajus Plinius Secundus, übersetzt von Wittstein (Leipzig 1881), Bd. 4, p. 48.

[5]) Wittenberger Wochenblatt, Jahrg. 5, p. 110. Citirt nach Böhmer, Technische Geschichte der Pflanzen (Leipzig 1794), Bd. 1, p. 267.

vorigen Jahrhundert zeitweise bis zum vierten Theile aus Kornradesamenmehl bestanden haben und doch ohne Nachtheil (?) verzehrt worden sein. Die „angenehme Würze“ wird vielleicht auf den etwas bitterlichen Geschmack des kornradehaltigen Brodes zu beziehen sein. Die Anwendung der Kornrade bei Augenkrankheiten, als harntreibendes Mittel und als Mittel zum Befördern des Monatsflusses kommt noch bei fast allen Schriftstellern des XVI. und XVII. Jahrhunderts vor.

Bei Galen findet Melanthion 5 Mal Erwähnung, ohne dass jedoch dieser sonst so wortreiche Autor mehr als uns bereits darüber bekannt ist, hinzufügt. Grund genug, anzunehmen, dass schon ihm die Deutung der Pflanze Schwierigkeiten bereitete.

Melanthion findet noch bei mehreren älteren Schriftstellern Erwähnung; da sie aber nichts wesentlich Neues darüber aussagen, so kann ich dieselben hier übergehen.

Dass die Kornrade zuweilen auch mit Wachtelweizen verwechselt worden ist, kann nach Angabe von Geiger [1]) keinem Zweifel unterliegen, und es dürfte daher das Melampyron des Theophrast vielleicht zum Theil auf Kornrade zu beziehen sein. Theophrast unterscheidet eine sicilische (VIII. 4, 6) und eine pontische (VIII. 8, 3) Art. Die übliche Deutung des Melampyron auf Melampyron arvense ist, wie schon Sprengel [2]) bemerkt, unrichtig; denn μελάμπυρον bedeutet schwarzes Korn, aber die Samen des Wachtelweizens sind nicht schwarz; viel besser liesse es sich jedenfalls auf die schwarze Fruchtkapsel und die schwarzen Samen der Kornrade beziehen.

Einige Autoren früherer Jahrhunderte haben auch den Ausdruck ἄνθεμος φυλλῶδες des Theophrast auf Kornrade beziehen wollen, doch liegt dazu kein Grund vor.

Ich möchte nun noch über den Gebrauch und die Wirkung der Lychnis agria, die, wie ich früher erwähnte, von einigen Schriftstellern mit Agrostemma Githago identificirt wird, Einiges anführen. Für λυχνὶς ἀγρία finden sich bei Dioscorides [3]) noch folgende Bezeichnungen: tetragonoton, atokion, ἱερακοπόδιον = pes accipitris, lampas, ἀποκαθημένης ταῦρος = genitale mulieris menstrualis, lapathi cafaguina und steridos. Die Aegypter nennen sie σεμοῦρα, die Römer intybus agrestis. In einer Menge von 2 Drachmen führt der Same die Galle durch den Darm ab; auch bei Scorpionstichen nützt er. Einige behaupten sogar, schreibt Dioscorides weiter, dass die Scorpione bei Annäherung dieser Pflanze in Erstarrung gerathen.

Plinius [4]), bei dem sich neben Lychnis agria auch die Bezeichnungen Antirrhinum und Anarrhinum finden, giebt im Grossen und Ganzen die Angaben von Dioscorides wieder, fügt aber noch hinzu, dass nach Angabe der Magier man hübscher wird, wenn man sich mit unserem Mittel einreibt, und trage man es am Arme, so hätten weder schlechte Arzneien noch Gifte eine nachtheilige Wirkung. Die Wurzel [5]),

---

[1]) Geiger, Pharmaceutische Botanik (Heidelberg 1840), p. 1784.

[2]) Naturgeschichte des Theophrast, mit Erläuterungen herausgegeben von Sprengel (Altona 1822), Bd. 2, p. 309.

[3]) Dioscorides l. c. liber III, cap. 105; Ausgabe von Sprengel Bd. 1, p. 450.

[4]) l. c. Bd. 4, Buch 25, Abschnitt 80, p. 223.

[5]) ibid. Buch 21, Abschnitt 98, p. 123.

welche von den Asianern Bolites genannt werde, solle, auf die Augen gebunden, die weissen Flecken vertreiben.

Von den Arabern erwähnt Ibn Baithar[1]) unser Mittel; er spricht von einer Lychnis eliklibet, von einer glänzenden Lychnis und von einer wilden; letztere soll die bereits von Plinius erwähnten Wirkungen besitzen.

Nach Sprengel findet die Kornrade unter dem Namen κοκαλὶς τοῦ σίτου bei einem mittelalterlichen griechischen Schriftsteller, bei Nikolaus aus Alexandrien, bekannt unter dem Namen Myrepsicus (4, 2) Erwähnung[2]); Langkavel tritt dieser Deutung aber nicht bei.

Ueber die Anwendung der Kornrade im Mittelalter in Deutschland finden sich in der mir zugängigen Litteratur keine Angaben, wofern man nicht etwa die Angabe der heiligen Hildegard „herba, quae gith dicitur, valde calida est" darauf beziehen darf. Jedenfalls wird die Pflanze in diesem Zeitabschnitt in ganz Europa Verwendung gefunden haben; wenigstens lässt die allgemeine Anwendung der Pflanze in der neueren Zeit darauf schliessen.

Eine ganz unglaubliche Verbreitung fand nämlich die Kornrade im XVI. und XVII. Jahrhundert. Sie wurde namentlich gegen Geschwüre, Fisteln und Hämorrhagien angewandt. Sennert[3]), der die Pflanze theils Melanthium, theils Pseudomelanthium nennt, wurde wie ein Zauberer betrachtet, weil er in Dänemark von den obengenannten Krankheiten wie durch ein Wunder mittelst der Kornrade Patienten zu heilen verstand. Die beste Art, ihrer sich zu bedienen, besteht nach Sennert darin, dass man ein Stück der frischen Pflanze unter die Zunge legt. Simon Paullus[4]) ist ebenfalls eifrigster Anhänger der Kornradentherapie und meint, wenn irgend eine Pflanze gegen Hämorrhagien helfen kann, so ist es nur Kornrade. Bei einer Krankheit, die in Dänemark epidemisch auftrat, hatte er nur durch diese Pflanze die Krankheit, die in starkem Fieber und heftigem Nasebluten bestand, bekämpfen können. Er rühmt sich, dadurch das grösste Ansehen der Einwohner erworben zu haben. Zur Bezeichnung unseres Mittels wendet er neben Melanthium und Pseudomelanthium auch die Bezeichnung Nigellastrum an. Ueberhaupt sind neben vielen andern Benennungen diese drei bei allen späteren Schriftstellern besonders vertreten.

Adam Lonicer[5]) wendete die Kornradesamen gegen 13 Krankheiten an nach folgenden Recepten:

„Das Mehl von Raden gemischt mit Wermutsafft | darauss gemacht ein Pflaster tödtet die Würm im Bauch | sonderlich den Kindern. Auch ist diss obgeschrieben stück fast gut mit Honig

---

[1]) Grosse Zusammensetzung über die Kräfte der bekannten einfachen Heil- und Nahrungsmittel von Abu Mahomed Abdalah ben Ahmed aus Malaga, genannt Ibn Baithar, übersetzt von Sontheimer (Stuttgart 1842), Bd. 2, p. 435.

[2]) Sprengel, Geschichte der Botanik 1817, Bd. 1, p. 194.

[3]) Sennert, Praxeos lib. I, part. 3, sect. 4, cap. 8, p. 976. An dieser Stelle beschreibt sie Sennert unter dem Namen Melanthium. Liber V, part. 4, cap. 14, p. 464 desselben Werkes belegt er sie mit der Bezeichnung Pseudomelanthium.

[4]) Simonis Paulli Quadripartitum Botanicum. Argentorati 1667, p. 94.

[5]) Adam Lonicer, Kreuterbuch. Franckfort am Mayn 1582, p. 113 (mit Abbildung).

gemischt | vnd den reudigen Menschen eingeben | es hilfft. Benimpt auch die Flecken vnder Augen.

Das Mehl von Raden gemischt mit Essig | vnd das gelassen in die Ohren | tödtet die Würm darinn. Raden gethan in ein Glass | darüber Wein gesotten | den getrunken | ist gut denen | so mit not netzen. Also genützt | benimpts auch die Lendensucht. Man soll auch ein quintlin Rade in Leib nemmen | vnd nicht darüber. Raden in ein Tüchlin gethan | für die Nase gehalten | benimpt den Schnupffen vnd fluss dess Haupts.

Nimm Schwertelwurzel | stoss sie zu Pulver | misch darunder Mehl von Raden | vnd nütze es mit Essig | diss ist gut den aussätzigen Menschen.

Raden mit Essig gesotten | in Mund gehalten | benimpts Zahnweh.

Raden ist den saugenden Frauwen nicht gut | denn sie verschwenden die Milch. Die böse vnd verstopffte Feuchtigkeit | so der Mensch in im hat | verdåuwen die Raden. Welchen ein gifftig Thier gestochen hatte | der nemm ein quintlin Raden | vnd trincks mit Wein. Ein Rauch im Hauss gemacht von Raden | macht alle vergifftig Thier fliehen. Raden ein quintlin zu Mehl gestossen | darunter gemischt Eppichsamen treibt das Kalk auss so lange Zeit gewåret hat | vñ sonderlich dz viertågig (Feber Quartun).

Pulver von Raden ein gut theil mit Essig gesotten | also dass es fast dick werde | darnach thue Nůssől darzu | mach darauss ein Salb. Diese Salb ist gut für die bőse Råud | benimpt auch die bősen grindigen Flecken im Angesicht | darüber geschmieret | so man schlaffen wil gehen. Raden můssiglich genůtzt | seind gut denen | so den Stein haben. Radenkraut Wasser ist gut die Glieder damit gerieben Morgens vnd abendts. Ist fast gut für den nagel in Augen | wie sorglich er ist | so mans darein thut am Abendt ein stundt vor Nacht | drey oder vier Wochen nach einander. Radenwasser ist bewert zu den Fisteln | damit morgens vnd Abends gewaschen | Tücher darinn genetzt | vnd vbergelegt."

Gegen viele Leiden wendet Apollinaris[1]) die Kornradesamen an. Auf Seite 168 spricht er:

„Raden oder Schwartz Coriander in wein gesotten vnd getrunken | ist gut denen | so mit not harnen | benimpt Lendensucht. In måssigkeit genůtzt | seind gut denen | die den Stein haben | etc."

Wirsung[2]) wendet die Kornradesamen in Salbenform gegen Schmerz der Teigblätter an und giebt zur Bereitung der Salbe folgendes Recept:

„Nimb das Mittel von | so im Korn wächst | machs mit dem Hermlenkőrneről zu einem weychen Sålbin | vnd brauchs."

Gegen ähnliche Krankheiten und Gebrechen verordnet L. Fuchs[3]) die Kornrade:

---

[1]) Apollinaris, Kurtz Handbüchlin vnd experiment viler Artzneyen etc. Nürnberg 1551, p. 188.

[2]) Wirsung, Ein Newes Artzney-Buch. In acht auserlesene Bücher abgetheilt. Franckfort am Mayn 1619, Cap. 10, Abschnitt 337 B.

[3]) Leonh. Fuchs, New Kreuterbuch. Basell 1543, Cap. 43 (mit Abbildung).

„Mit schwebel | wein vnd essig angestrichen | heylet allerley räuden | grind | vnd bôse faule geschwer. Radtenmehl mit Taubenkot vñ Leinsamen in wein gesotten | vnd ůbergeschlagen | vertreibt vnd verzert die Krôpff. Mit honigwasser gekocht vñ ůbergelegt | ist es treffentlich gut zu dem hůfftwee. Mit Honig vnd essig vermengt| vnnd ůbergelegt | lindert es allerley schmertzen | in sonderheit aber ist es gut zu dem podagra. Mit Rettich | saltz vnd essig angestrichen | heylet es die geflecht. Mit genss schmaltz vermengt vnnd an die stirn gestrichen | oder ůbergelegt | benimpt es das Hauptwee. Diss Kraut ist wunderbarlich im blut stellen | heylet auch wunden und fistel | darumb es die wundårtzt in hohen eeren halten sollen."

Auch Hieronymus Bock (Tragus)[1]) empfiehlt die Kornradesamen als Umschläge oder Wannen gegen Geschwüre und Fisteln.

Recepte zu den verschiedensten äusserlichen und innerlichen Krankheiten, namentlich gegen Zahn-, Kopf- und Lendenschmerzen geben auch Matthiolus[2]), Hieronymus Braunschweig[3]), Brunfels[4]) und andere Schriftsteller.

Das Ende des XVIII. und das XIX. Jahrhundert scheinen die Kornrade vollständig aus dem Arzneischatz gestrichen zu haben. Nach Angabe von Rosenthal[5]) war die Wurzel der Kornrade als radix githaginis seu nigellastri bei Hämorrhoiden, Blutflüssen, Hautausschlägen etc., die Samen als semen lolii officinarum oder nigellastri als diuretisches, auflösendes und wurmwidriges Mittel im Gebrauch. Die Pflanze wurde jedoch trotzdem in fast keine Pharmakopöe aufgenommen; wenigstens finde ich sie nur in der Pharmacopoea universalis[6]). Auch in pharmakognostischen und pharmakotherapeutischen Werken sucht man sie vergeblich, woraus wohl zu schliessen ist, dass die medicinische Anwendung keine ausgebreitete war und vielleicht nur noch als Volksmedicin im Gebrauche war. So schreibt z. B. H. Schulze[7]), dass die Landbewohner einer Gegend in Deutschland die gepulverten Samen zum Schnupfen bei Schwerhörigkeit anwenden.

Geiger[8]) meint, dass die Benutzung der Kornrade als Arzneimittel nur dadurch herbeigeführt worden sei, dass die Pflanze fälschlich entweder für das Melanthion der alten griechischen oder auch für das Lolium der alten römischen Aerzte gehalten wurde, und dass, nachdem man sich von diesem Irrthum überzeugt habe, die Pflanze aus dem Arzneischatz wieder gestrichen worden sei.

Ausser in der Medicin fanden die Samen der Kornrade in der Landwirthschaft und Technik noch Verwendung. Mit Wasser an-

---

[1]) Hieronymus Tragus, De stirpium, maxime earum, quae in Germania nostra nascuntur, usitatis nomenclaturis etc. Argentinae 1552, p. 132 (mit Abbildung).

[2]) Matthiolus senensis, De plantis epitome utilissima. Francoforti ad Moenam 1586, p. 554; in der deutschen Ausgabe, herausg. von Joachim Camerarius, p. 276 D.

[3]) Hieronymus Braunschweig, Destillirbuch, herausgegeb. von Christ. Egenolf. Frankfurt 1533, fol. 100 b.

[4]) Brunfels, Herbarum vivae icones. Argentorati 1532, Bd. 1, p. 241.

[5]) Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum. Erlangen 1862, p. 701.

[6]) Pharmacopoea universalis von Geiger u. Mohr. Heidelberg 1845.

[7]) H. Schulze, Archiv für Pharmacie, zweite Reihe, Bd. 55, p. 298.

[8]) Geiger, Pharmaceutische Botanik 1840, p. 1784.

gerührt, wurden die Samen zum Waschen der weissen wollenen Stoffe angewandt. Zur Fabrikation von Branntwein fanden die Samen ihres reichen Stärkegehalts wegen und aus diesem Grunde, weil sie dem Branntwein „mehr Feuer“ verleihen, Anwendung. Nach Scharling[1]) wird durch die Samen, wenn sie dem Korn in bedeutender Menge beigemengt werden, eine lebhaftere Gährung hervorgerufen, und daher die Ausbeute an Branntwein eine grössere. Viborg[2]) schreibt, „dass die Branntweinbrenner solchen Roggen vorzugsweise aussuchen, welcher beträchtliche Mengen von Raden enthält, weil er einen stärkeren, das ist berauschenderen Branntwein giebt.“

Ob es das Agrostemma-Sapotoxin ist, wodurch der Alkohol stärker wird, ist wohl zweifelhaft, da dasselbe bei der Destillation in dem schwersiedenden Antheile des Alkohols bleiben muss.

Obwohl die Samen recht giftig sind, so wurden sie gemischt mit Roggenmehl zum Backen von Brod benutzt und auch dem Viehfutter beigemengt. Dass dadurch oft Vergiftungen vorkamen, braucht wohl nicht erwähnt werden.

Die neuere Technik der Getreidereinigung hat in den Radenfängern, „Trieurs“, Apparate construirt, die mit absoluter Sicherheit alle Unkrautsamen, namentlich Raden, aus dem Getreide zu entfernen gestatten. Das durch die Trieurs gewonnene Product heisst in Deutschland „Trieurkugeln“, in Oesterreich „Ausreuter“ und besteht hauptsächlich aus Radesamen.

Da die Radesamen eine Menge werthvoller Stoffe enthalten (Eiweiss, Fett, Stärke und Zucker) und ausserdem sehr billig sind, so laden sie zur häufigen Verwendung ein, was aber durch die Gesundheitsschädlichkeit der darin enthaltenen Saponinsubstanz verhindert wird. Lehmann und Mori[3]) gelang es nun durch Rösten des Mehles, ohne jeden Zusatz, nach der Methode, wie man gewöhnliches Mehl röstet, die Samen vollkommen ungiftig zu machen. Es steht den Samen daher jetzt, wenn man sie in gerösteter Form in der Landwirthschaft als Futter für Vieh und auch zu Mehl gemahlen zum Roggenmehl zusetzt, eine grosse Zukunft bevor (vergl. auch S. 147). Gerade deshalb dürfte vorliegende Studie als eine zeitgemässe bezeichnet werden können.

Zum Schluss will ich noch hinzufügen, dass nach R. v. Perger[4]) die Kornradepflanze auch in der deutschen Sage eine wenn auch nur kleine Rolle spielt. Die Pflanze wird an einigen Orten Deutschlands von den Burschen jenen Mädchen ins Haus geworfen, um welche sie freien wollen, und zwar zugleich mit der Welpenroth. Diese wird aus einem Weidenstab gemacht, an dem oben ein Kranz in Form eines Rades angebracht, und an dessen verlängerten Speichen Aepfel gebunden werden.

---

[1]) Scharling, Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 74, 1850, p. 351.

[2]) E. Viborg, Sammlung von Abhandlungen für Thierärzte und Oekonomen, Bd. 3, 1802, p. 162.

[3]) Lehmann und Mori, Archiv für Hygiene, Bd. 9, 1889, p. 257.

[4]) R. v. Perger, Deutsche Pflanzensagen. Stuttgart und Oehringen 1864, p. 164.

B. Chemischer Theil.

I. Aeltere Analysen der Kornrade.

Der erste, welcher die Kornrade einer chemischen Analyse unterwarf, war Rüling[1]). Zweck seiner Untersuchung war nicht, eine wirksame Substanz in der Pflanze zu finden, sondern zu untersuchen, ob gewisse Unkräuter dem Boden wichtige Salze entziehen und dadurch einen nachtheiligen Einfluss auf die Ergiebigkeit der Felder ausüben. In den Kreis seiner Untersuchungen zog er auch die Kornrade und fand in der That, dass diese wie andere Unkräuter dem Boden sehr grosse Mengen der für das Gedeihen der Pflanzen unbedingt nöthigen Bestandtheile entziehen. Es wurde die ganze blühende Pflanze eingeäschert und die Asche analysirt. Die Kornrade hinterliess dabei 13,2 % Asche, bestehend aus:

Kali	22,865 %
Natron (? ?)	7,554 „
CaO	29,266 „
MgO	6,146 „
Phosphors. Eisen	1,800 „
Phosphorsäure	6,649 „
Schwefelsäure	2,387 „
Kohlensäure	18,600 „
Kieselsäure	2,389 „

Im Jahre 1848 untersuchte H. Schulze[2]) die Kornradesamen und stellte daraus einen wirksamen Körper dar, dem er den Namen Agrostemmin beilegte. Zur Isolirung dieses Körpers benutzte er folgendes Verfahren: Er erschöpfte die gepulverten Samen mit Alkohol von 40 °, welcher mit etwas Essigsäure angesäuert war. Von der auf diese Weise erhaltenen Tinctur wird der Weingeist abdestillirt, die Flüssigkeit auf dem Dampfbade concentrirt, mit einem Ueberschuss von gebrannter Magnesia gekocht, darauf nach einigen Stunden der Niederschlag abfiltrirt, getrocknet und mit Alkohol extrahirt. Nach dem Verdunsten des Alkohols bleibt das unreine Agrostemmin in Krystallen zurück. Um zu reinigen, wird der erhaltene Körper wieder in Wasser gelöst, mit Bleiessig versetzt, der erhaltene Niederschlag in Wasser suspendirt, durch H^2S das Blei herausgefällt und durch Filtration das PbS entfernt. Aus der abfiltrirten Flüssigkeit wurde durch Krystallisation ein reines Präparat erhalten.

Das auf diese Weise erhaltene Agrostemmin ist von gelblich weisser Farbe, krystallisirt in Blättchen, die bei wenig erhöhter Temperatur schmelzen. Es löst sich nach dem Grade seiner Reinheit mehr oder weniger schwer in Wasser, leicht in Alkohol und bläut rothes Lackmuspapier. Mit verdünnten Säuren vorsichtig neutralisirt, erhält man dann durch Krystallisation neutrale Salze. Durch Lösen von Agro-

---

[1]) Rüling, Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. **56**, 1845, p. 122.

[2]) H. Schulze, Ueber die Samen von Agrostemma Githago und das darin enthaltene Agrostemmin. Archiv der Pharmacie, zweite Reihe, Bd. **55**, 1848, p. 298 und Bd. **56**, p. 163.

stemmin in Alkohol und Fällen mit Platinchlorid oder Goldchlorid entstehen Doppelsalze. Durch Gerbsäure entsteht ein Niederschlag, der in heissem Wasser und Alkohol löslich ist. Das durch Neutralisation mit Schwefelsäure erhaltene schwefelsaure Salz ist krystallinisch und in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich, ebenso verhält es sich mit dem phosphorsauren und arsensauren Agrostemmin. Wird Agrostemmin einer erhöhten Temperatur ausgesetzt, so schmilzt es und stösst saure Dämpfe aus; wird es mit Kalilauge gekocht, so zersetzt es sich unter Entwickelung von Ammoniak, die Flüssigkeit bekommt einen eigenthümlichen Geruch und entlässt, wenn sie mit Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt wird, eine weisse flockige Substanz. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich mit purpurrother Farbe, welche nachher schwarz wird. Wird das Agrostemmin erst mit einigen Tropfen Salpetersäure, dann mit concentrirter Schwefelsäure behandelt, so tritt die rothe Färbung nicht ein, sondern es entwickelt sich salpetrige Säure und aus der Lösung werden durch Ammoniak leichte Flocken einer neuen Base abgeschieden. Auf alle vorher beschriebenen Eigenschaften sich stützend, reiht Schulze das Agrostemmin in die Reihe der Alkaloide ein. Verbrennungsanalysen hat Schulze von seinem Agrostemmin nicht gemacht, ebenso wenig hat er die Eigenschaften der neu entstandenen Base beschrieben. Das Agrostemmin soll sich namentlich in den Samenschalen finden.

Durch die Arbeit von Schulze angeregt, veröffentlichte Scharling[1]) seine schon 17 Jahre vorher ausgeführten, damals aber nur als kurze vorläufige Mittheilung[2]) erschienenen Untersuchungen über die Kornradesamen. Scharling fand einen giftigen Stoff, dessen Identität mit dem Agrostemmin zweifelhaft ist, und den er zum Unterschiede von Agrostemmin mit dem Namen Githagin belegte. Zur Darstellung des Githagins benutzte Scharling folgende drei ziemlich complicirte Verfahren:

1. Die gemahlenen, mit Aether entölten Samen werden wiederholt mit 84° Tr. Alkohol ausgekocht und filtrirt. Die vereinigten Filtrate werden völlig eingetrocknet und heiss mit Alkohol von 92° Tr. behandelt; nach dem Erkalten scheidet sich unreines Githagin ab, von welchem durch Zusatz von absolutem Alkohol noch mehr gewonnen werden kann. Die wässrige Lösung dieses Körpers wird nun zunächst mit Bleiacetat, und die vom entstandenen Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit mit Bleiessig versetzt, wodurch eine Verbindung von Githagin mit PbO herausfällt. Diese Verbindung wird mit Wasser angerührt und mit H^2S zerlegt. Die wässrige Lösung wird so lange auf dem Dampfbade concentrirt, bis sich eine gallertartige Substanz abscheidet, diese wird abfiltrirt und das Filtrat vollkommen eingetrocknet oder die concentrirte Lösung mit starkem Alkohol gefällt, wobei reines Githagin sich ausschied.

2. Die gepulverten Samen werden mit Weingeist extrahirt, die erhaltenen Extracte in Wasser gelöst und mit gebrannter Magnesia

[1]) Ueber das Githagin; Oversigt over det Kongl. Danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger 1849, Nr. 5—6 p. 96, referirt in Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 74, 1850, p. 351.

[2]) In der vorgenannten Zeitschrift unter dem 31. Mai 1831 und 31. Mai 1832.

gekocht. Die Flüssigkeit wird filtrirt, bis zum Sirup verdunstet und mit Alkohol ausgefällt. Der so erhaltene Stoff wird in siedendem Alkohol von 93° Tr. gelöst und die Lösung erkalten gelassen, wobei sich das Githagin abscheidet.

3. Der wässrige Auszug der gepulverten Samen wird mit $CuSO^4$ gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat durch H^2S vom Kupfer befreit und, um nach dem Abfiltriren des Schwefelkupfers die H^2SO^4 wegzuschaffen, mit einem Ueberschuss von $BaCO^3$ digerirt. Um die Barytsalze so vollständig als möglich abzuscheiden, wird die Flüssigkeit mit Alkohol versetzt und filtrirt. Aus dieser Flüssigkeit wird entweder, nachdem sie auf dem Dampfbade concentrirt worden ist, mit Alkohol das Githagin ausgefällt oder die Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der Rückstand mit Alkohol von 93° Tr. ausgekocht, wobei sich das Githagin beim Erkalten abschied.

Der nach einer der drei Methoden erhaltene Körper gleicht dem Gummi arabicum und ist amorph. Nur einmal gelang es Scharling, Krystalle zu erhalten, nämlich als er eine weingeistige Lösung des Githagins ein Jahr lang in einem Glase stehen liess, welches mit einem Trichter bedeckt war. An der Spitze des Trichters fanden sich nadelförmige Krystalle, geruchlos, unlöslich in absolutem Alkohol und Aether, leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol. In heissem Alkohol von 93° Tr. löst es sich auf, beim Erkalten aber scheidet es sich wieder aus. Die Auflösung schäumt beim Schütteln, riecht widrig und schmeckt brennend. Im Auge erzeugt sie schmerzhafte Erweiterung der Pupille. Conc. H^2SO^4 färbt das Githagin roth, die Farbe geht vom Rande aus in Blaugrün über. HNO^3 macht aus dem Githagin Oxalsäure. Bei der trockenen Destillation giebt es Ammoniak. Die wässrige Lösung wird weder durch Platinchlorid, noch durch Quecksilberchlorid, noch durch Gerbsäure, wohl aber durch Bleiessig gefällt.

Verbrennungsanalysen hat Scharling wohl vorgenommen, da aber nach den drei Methoden dargestelltes Githagin verschiedene Zusammensetzung zeigte, nicht veröffentlicht. Abgesehen von der grossen Complicirtheit, haben die Darstellungsmethoden von Scharling noch den grossen Nachtheil, dass das erhaltene Githagin grosse Mengen von Asche enthält, und zwar vorherrschend von den Metallen, die bei der Darstellung benutzt wurden. Ausserdem ist die Ausbeute an Githagin eine sehr kleine, da ein grosser Theil desselben mit den Verunreinigungen niedergeschlagen wird.

Crawfurd[1]), der die Untersuchung von Schulze und Scharling wiederholte, suchte bei seiner Darstellungsmethode die Mängel der Methoden seines Vorgängers zu beseitigen und änderte das Verfahren daher dahin ab, dass er die gepulverten Samen mit warmem verdünntem Weingeist extrahirte, die Extracte bis zum Sirup verdunsten liess, mit Holzkohle mengte und nun völlig eintrocknen liess. Dem Rückstande wurde durch Auskochen mit Alkohol das Githagin entzogen. Dieses Verfahren hat vor dem von Scharling den Vorzug, dass das Githagin aschenfrei erhalten wird, während die Ausbeute naturgemäss

---

[1]) Pharmaceutische Vierteljahrsschrift, herausg. von Wittstein, Bd. 6, p. 361. Die Originalarbeit konnte ich in keiner Bibliothek Dorpats auffinden. Das Referat befindet sich in Chemisch. Centralbl. 1857, p. 604.

noch eine kleinere ist. Namentlich die Kohle hält so viel zurück, dass Crawfurd bloss 0,9 % Ausbeute an Githagin erhielt.

Die Verbrennungsanalyse ergab

C = 50,72 % und
H = 7,44 %.

Die von Büssy[1]) geäusserte Meinung, dass das von ihm aus der levantischen Seifenwurzel dargestellte Saponin identisch mit dem Githagin von Scharling ist, bestätigt Crawfurd, bestreitet aber die Anwesenheit von Agrostemmin.

1867 unterwarf Natanson[2]) im Laboratorium von Prof. Trapp die Kornradesamen einer neuen Untersuchung. Er benutzte zur Darstellung des Githagins im Grossen und Ganzen die von Crawfurd eingeschlagene Darstellungsmethode, nur mit dem Unterschied, dass er das alkoholische Extract nicht mit Holzkohle mischte, sondern für sich mit Alkohol auskochte. Durch wiederholtes Lösen in siedendem Alkohol reinigte er das Githagin.

Das von Natanson erhaltene Githagin besitzt dieselben Eigenschaften, welche Scharling von seinem Präparate angiebt. Ausserdem hat er noch folgende Reactionen ausfindig gemacht:

1. Eine wässrige Githaginlösung reducirt beim Erwärmen Fehling'sche Lösung. 2. Gold-, Silber- und Platinsalze werden beim Erwärmen reducirt unter Ausscheidung der betreffenden Metalle. 3. Quecksilberchlorid wird zu Chlorür reducirt, ebenso verhält es sich mit Zinnchlorid, welches ebenfalls zu Chlorür reducirt wird. Diese reducirenden Eigenschaften des Githagins dürften wohl auf eine Verunreinigung mit Glycose zu beziehen sein.

In der Voraussetzung, dass neben dem Githagin noch eine stickstoffhaltige organische Base in den Kornradesamen enthalten sein könnte, vielleicht das Agrostemmin von Schulze oder ein ähnlicher Körper, schlug Natanson zur Gewinnung desselben das Verfahren von Schulze ein. Das dabei erhaltene Product reducirte nicht Fehling'sche Lösung; reagirte nicht alkalisch, sondern neutral; war nicht krystallinisch; mit Natronlauge erwärmt, entwickelte es kein Ammoniak; es besass überhaupt fast keine der von Schulze für Agrostemmin angegebenen Eigenschaften. Dadurch ist wohl der Beweis geliefert, dass die Kornradesamen kein Agrostemmin enthalten. Man darf daher wohl annehmen, dass Schulze durch Verunreinigung irre geführt worden ist.

Um zu constatiren, ob in den Samen ein anderes Alkaloid anwesend ist, verfuhr Natanson auf folgende Weise: Die gepulverten Samen wurden mit schwefelsäurehaltigem Wasser extrahirt; ein Theil des Auszuges der Dialyse unterworfen und der zweite Theil mit MgO zur Trockne verdunstet. Der Trockenrückstand wurde nacheinander mit schwachem Alkohol, mit Aether, Chloroform und Amylalkohol ausgeschüttet. Die Verdunstungsrückstände der Ausschüttelungen gaben mit den gewöhnlichen Alkaloidreagentien keine Veränderungen.

---

[1]) Journal de Pharmacie [3. sér.] Vol. 19, p. 348.

[2]) Natanson, Ueber die Kornradesamen. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1867 (russisch).

Natanson stellte mit seinem Githagin auch Verbrennungsanalysen an und bekam im Mittel aus 3 Analysen

C = 49,85 % und
H = 7,40 %.

Er bestreitet die von Bussy und Crawfurd vertretene Ansicht der Identität des Saponins mit dem Githagin und führt folgende Unterschiede der beiden Körper an:

1. Die wässrige Lösung des Githagins ist vollständig klar und durchsichtig, und bei längerem Stehen verändert sie sich nicht, während die wässrige Lösung des Saponins trübe sei und beim Stehen eine weisse flockige Masse ausscheide.

2. Schwefelsäure färbe Saponin violett-blau, Githagin aber röthlich.

3. Die Reduction der obengenannten Metalle sei beim Saponin nicht so gut ausgeprägt wie beim Githagin.

4. Das Githagin wirke viel energischer als das Saponin. Während von Githagin schon 0,2 g genügten, um ein Kaninchen in recht kurzer Zeit zu tödten, seien 0,6 g Saponin und noch mehr ohne Einfluss auf Kaninchen.

5. Die Verbrennungszahlen des Githagins weichen vollständig von denen des Saponins ab. Beim Verbrennen des von ihm aus der levantischen Seifenwurzel dargestellten Saponins erhielt Natanson

C = 52,46 % und
H = 7,13 %.

Das Githagin dagegen lieferte

C = 49,85 % und
H = 7,40 %.

Der Letzte, der die Kornradesamen einer chemischen Analyse unterwarf, war Christophsohn[1]). Er schlug zur Darstellung des Githagins, resp. Saponins aus den Samen folgendes Verfahren ein. Das durch Petroläther vom Oele befreite Mehl wurde wiederholt mit 85° Alkohol ausgekocht, siedend heiss filtrirt und der beim Erkalten ausgeschiedene Körper gesammelt. Letzterer wurde mit 95° Alkohol gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung des Körpers benutzte er das von v. Payr und Rochleder[2]) vorgeschlagene, von mir oben (S. 13) schon besprochene Barytreinigungsverfahren. Er untersuchte neben den Kornradesamen auch noch die Quillajarinde, die rothe und die levantische Seifenwurzel und fand, dass die aus diesen vier Drogen dargestellten Saponinsubstanzen identisch sind. Sowohl die Verbrennungszahlen, als auch die Zahlen, die er bei der Spaltung erhalten hat, gaben für alle vier Saponine fast gleiche Werthe. Das Saponin der Kornrade gab

C = 54,446 % und
H = 8,361 %,

das aus der Quillajarinde

C = 54,432 % und
H = 8,244 %.

---

[1]) Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

[2]) Sitzungsberichte der Wiener Akad. der Wissenschaft. Math.-naturw. Classe, Bd. 45, 2, 1862, p. 7.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, sind die Ansichten der verschiedenen Forscher über den Saponinkörper der Kornradesamen sehr getheilt: während von einigen vier Saponinsubstanzen als identisch erklärt werden, bringen andere Beweise für die entgegengesetzte Meinung bei. Dass die Kornradesamen einer neuen Untersuchung bedürfen, liegt wohl auf der Hand, da die Saponinfrage, wie ich in der vorhergehenden Arbeit ausführlich erörtert habe, durch Prof. Kobert eine ganz andere geworden ist.

Zweck meiner hier folgenden Untersuchung ist es daher, die Saponinsubstanz der Samen von Agrostemma Githago L. nach den von mir [1]) für levantisches Sapotoxin, Sapindus-Saponin und Chamälirin eingeschlagenen Darstellungsverfahren möglichst rein zu isoliren, einer eingehenden Erforschung zu unterziehen und festzustellen, ob erstens das Githagin mit dem Sapotoxin, resp. mit der Quillajasäure der Formel und Wirkung nach identisch ist, oder wodurch sie sich unterscheiden, und zweitens, ob wir es mit einer einzigen Saponinsubstanz zu thun haben, oder ob sich, ebenso wie in der Quillajarinde und der Senegawurzel, so auch in den Kornradesamen zwei active Körper befinden.

II. Eigene Darstellung des wirksamen Princips.

Erste Methode. 100 g zu einem feinen Mehle vermahlenen Samens wurden mit destillirtem Wasser circa drei Stunden lang auf dem Dampfbade gekocht. Der erhaltene Brei wird mit 96° Alkohol gefällt, das sich dabei ausscheidende Mehl abfiltrirt, nochmals mit Wasser circa drei Stunden gekocht und wieder mit 96° Alkohol gefällt. Die auf diese Weise erhaltenen alkoholischen Flüssigkeiten werden vermengt, auf dem Dampfbade der Alkohol abdestillirt und der Rückstand mit Bleiacetat versetzt. Es fällt dabei ein voluminöser Niederschlag heraus, der nach gehörigem Waschen, nach Entfernung des Bleies durch H^2S und Eindunsten auf dem Dampfbade keine Saponinreaction giebt. Es ist also dadurch der Beweis geliefert, dass eine der Quillajasäure ähnliche Saponinsubstanz in den Kornradesamen nicht enthalten ist.

Die vom Bleiacetatniederschlag abfiltrirte Flüssigkeit wird, nachdem man sich überzeugt hat, dass neutrales Bleiacetat keinen Niederschlag mehr giebt, auf dem Dampfbade concentrirt und mit einem Ueberschuss von Bleiessig versetzt. Es scheidet sich dabei ein ziemlich voluminöser weisser Niederschlag aus. Das Filtrat enthält ein Kohlehydrat, wahrscheinlich das Lactosin von Arthur Meyer [2]). Der von der Flüssigkeit durch Filtration getrennte Niederschlag wird auf dem Filter erst mit bleiessighaltigem Wasser, dann mit verdünntem Alkohol und endlich mit absolutem gewaschen. Das Waschen mit

---

[1]) Siehe oben p. 14—16.

[2]) Arthur Meyer, Berichte der deutschen chemischen Gesellsch. Jahrg. 17, 1884, p. 685.

Wasser wird so lange fortgesetzt, bis das Filtrat auf Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig keine Trübung mehr erzeugt. Der Niederschlag wird vom Filter genommen, in verdünnten Alkohol suspendirt, die Hauptmenge des Bleies durch verdünnte Schwefelsäure und der Rest durch Einleiten von H^2S und darauffolgendes Filtriren entfernt.

Das Einleiten von H^2S muss auf ein Minimum reducirt werden, da durch längeres Einleiten von H^2S die Saponinsubstanz zersetzt, verändert oder wenigstens mit dem Schwefelblei niedergerissen wird. Diese Erfahrung haben auch schon Christophsohn und Atlass[1]) gemacht.

Das Filtrat wird auf dem Dampfbade zum Sirup concentrirt und die Masse in ein Gemisch aus 4 Theilen Chloroform und 1 Theil Alkohol heiss aufgenommen. Der grösste Theil der Saponinsubstanz geht dabei in Lösung, während die Verunreinigungen ungelöst zurückbleiben. Die filtrirte Lösung wird mit Aether versetzt, ordentlich umgeschüttelt und für einige Zeit an einen kühlen Ort gestellt. Es scheiden sich dabei weisse Flocken aus, die auf einem Filter gesammelt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen Pulver verrieben werden.

Zweite Methode. 100 g Mehl wird am Rückflusskühler mit 50° Alkohol 3—4 Stunden gekocht. Der gelblich gefärbte Auszug wird vom Mehle abfiltrirt und mit letzterem die Operation noch zwei Mal wiederholt. Von den vereinigten filtrirten Flüssigkeiten wird der Alkohol abdestillirt und der filtrirte Rückstand mit einem Ueberschuss von MgO (10—15 g auf 100 g Mehl) zur Trockne gebracht. Die trockene und gepulverte Masse wird mit absolutem Alkohol ausgekocht und mit Aether versetzt; es scheidet sich dabei die Saponinsubstanz in weissen Flocken aus, die abfiltrirt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen Pulver verrieben werden.

Da diese Saponinsubstanz nicht ohne Weiteres als identisch mit dem in vielen Beziehungen ähnlichen Sapotoxin der Quillajarinde angesehen werden kann, so wird wohl die Bezeichnung Agrostemma-Sapotoxin für dieselbe zunächst passender sein.

III. Eigenschaften des Agrostemma-Sapotoxins.

Das Agrostemma-Sapotoxin ist ein gelblich-weisses, amorphes Pulver. Sein Geschmack ist anfangs milde, dann brennend, und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Sein Staub erregt heftiges Brennen in der Nase und Niesen; in die Augen gerathen, verursacht es Thränenfluss. In Wasser ist es sehr leicht löslich, ebenso in kohlensauren und Aetzalkalien. In starkem Alkohol ist es schwieriger löslich als in schwachem, in heissem starken Alkohol wieder leichter löslich als in kaltem; beim Erkalten einer heissen alkoholischen Lösung fällt ein grosser Theil wieder heraus. Beim Erwärmen löst es sich

---

[1]) Atlass, diese Instituts-Arbeiten, Bd. 1, 1888, p. 63.

in einem Gemisch aus 4 Theilen Chloroform und 1 Theil Alkohol, aber auch in einem Gemisch aus 1 Theil Chloroform und 4 Theilen Alkohol. In Aether, Chloroform, Petroläther, Benzin und Schwefelkohlenstoff ist es vollständig unlöslich.

Die Löslichkeitsverhältnisse in Methyl-, Aethyl- und Amylalkohol sind folgende: 10 cc einer bei 25 ° C. gesättigten Lösung hinterliessen beim Verdunsten aus

Methylalkohol	Aethylalkohol	Amylalkohol
0,0083 g = 0,083 %	0,004 g = 0,40 %	0,0051 g = 0,051 %

Die Saponinsubstanz der Kornrade ist also wie das gewöhnliche Sapotoxin in Methylalkohol besser löslich als in Aethyl- und Amylalkohol.

Die wässrige Lösung des Agrostemma-Sapotoxins lässt Lackmuspapier wie Sapotoxin unverändert; beim Schütteln erzeugt es sehr viel Schaum. Bei Zugabe von kohlensaurem Alkali, Aetzkali oder Aetznatron oder auch von Ammoniak wird der Schaum reichlicher. Das Agrostemma-Sapotoxin besitzt, ebenso wie die andern Saponinsubstanzen, die Fähigkeit, in concentrirter wässriger Lösung unlösliche Körper emulsionartig zu vertheilen und lange Zeit suspendirt zu halten. Beim Stehen an der Luft zersetzt sich die wässrige, nicht sterilisirte Lösung unseres Stoffes unter Ausscheidung einer flockigen Masse recht schnell, wobei es zu reichlicher Pilzbildung kommt. Bringt man eine concentrirte wässrige Lösung des Stoffes in den Dialysator, so dringt nur ein sehr kleiner Theil durch die Membran durch, es ist also, wie die meisten andern Saponinsubstanzen, ein colloidaler Körper. Beim langsamen Verdunsten einer alkoholischen Lösung hinterbleibt es amorph. Die Krystalle, die Scharling beim langsamen Verdunsten einer alkoholischen Githaginlösung bekommen hat, werden wohl auf eine Verunreinigung zu beziehen sein. Beim Erhitzen auf einem Platinbleche bläht sich unser Glycosid unter Verbreitung eines weissen Rauches und unangenehmen Geruches zu einer voluminösen Kohle auf, die dann ohne Rückstand verbrennt.

IV. Reactionen des Agrostemma-Sapotoxins.

Agrostemma-Sapotoxin löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit hellgelber Farbe, die nach Verlauf von einigen Stunden durch Orange in Roth übergeht. Im Spectrum[1]) stellt sich in dem Masse,

[1]) Die spectroskopischen Untersuchungen war mein College O. Brasche so liebenswürdig auszuführen. Vergl. Pharm. Zeitschr. f. Russland Jahrg. 30, 1891, p. 113.

als die Färbung dunkler wird, ein Absorptionsband in der Nähe der E-Linie ein von λ 528—548, welches nach zunehmender Rothfärbung an Intensität gewinnt und sich schliesslich mit sehr verwaschenen Rändern über das ganze grüne Feld ausdehnt. Versetzt man die orange gewordene Lösung mit einem Tropfen Wasser, so findet eine kirschrothe bis violettrothe Färbung statt, die im Spectrum anfänglich nur ein undeutliches Band bei der Frauenhofer'schen b-Linie erkennen lässt; bald stellt sich jedoch auch ein zweites Band zwischen der D- und E-Linie ein, welches mit zunehmender Violettfärbung immer intensiver wird.

Mit Fröhde's Reagens findet eine bräunlichgelbe, allmählig braunrothe Färbung statt, die im Spectrum ein undeutliches Band bei der E-Linie aufweist.

Das Mono- und Dihydrat der Vanadinschwefelsäure färbt das Agrostemma-Sapotoxin braunroth und giebt im Spectrum ein sehr undeutliches Band zwischen der b- und F-Linie.

Kaliumbichromat wird mit grüner Farbe reducirt, ohne ein Spectrum zu liefern.

Das Lafon'sche Reagens (alkoholische Schwefelsäure und Eisenchlorid) färbt undeutlich grün, bietet aber kein characteristisches Spectrum dar.

Rauchende Salpetersäure löst das Agrostemma-Sapotoxin mit gelber Farbe auf. Beim Erwärmen bildet sich Oxalsäure.

In concentrirter Salzsäure löst sich die Substanz leicht auf. Beim Erwärmen wird die Flüssigkeit trübe und färbt sich dunkler. Bei Zusatz von Wasser scheiden sich weisse Flocken aus.

Concentrirte Essigsäure löst leicht auf, ohne beim Erwärmen zu verändern.

Ammoniak löst das Agrostemma-Sapotoxin leicht auf. Ein Zusatz von Säuren lässt die Lösung unverändert. Ebenso wie Ammoniak verhält es sich mit Kali- und Natronlauge.

Barythydrat giebt in concentrirter Lösung einen voluminösen weissen Niederschlag, der in Wasser löslich ist.

Silbernitrat wird von einer wässrigen Agrostemma-Sapotoxin-Lösung erst beim längeren Kochen unter Ausscheidung von Metall reducirt.

Kaliumpermanganat wird schnell entfärbt.

Bleiessig giebt einen weissen Niederschlag.

Neutrales Bleiacetat giebt keine Fällung.

Fehling'sche Lösung wird nicht reducirt.

Eisenchlorid- und Sublimatlösung trüben eine Agrostemma-Sapotoxin-Lösung in der Kälte.

V. Elementaranalysen des Agrostemma-Sapotoxins.

Die Verbrennungen habe ich im Platinschiffchen im offenen Rohr mit CuO ausgeführt. Zu Anfang der Verbrennung wurde ein langsamer Strom von Luft und sobald sich Kohle bildete, von Sauerstoff

durch das Verbrennungsrohr geleitet. Zuletzt wurden durch einen Luftstrom die letzten Reste der Verbrennungsgase aus dem glühenden Kupferoxyd ausgetrieben.

Zu den Analysen habe ich stets bei 110° C. getrocknete und aschenfrei berechnete Substanz genommen. Die Menge der Asche betrug im Durchschnitt 1,4 Procent.

Die Ergebnisse der Analysen sind folgende:

Analyse I. 0,318 Agrostemma-Sapotoxin ergab bei der Verbrennung

0,582 CO^2 = 0.1587 C und
0.1998 H^2O = 0,0222 H.

Analyse II. 0,296 Substanz ergab bei der Verbrennung

0,5453 CO^2 = 0,1487 C und
0,1887 H^2O = 0,0210 H.

Analyse III. 0,351 Substanz ergab bei der Verbrennung

0,6442 CO^2 = 0,1757 C und
0,2240 H^2O = 0,0249 H.

Analyse IV. 0,346 Agrostemma-Sapotoxin ergab bei der Verbrennung

0,6320 CO^2 = 0.1724 C und
0,2150 H^2O = 0,0239 H.

Analyse V. 0,281 Substanz ergab bei der Verbrennung

0,5141 CO^2 = 0,1402 C und
0,1741 H^2O = 0,0193 H.

Nummer der Analyse		I	II	III	IV	V
Procentgehalt an	C	49,91	50,24	50,05	49,81	49,89
	H	6,98	7,08	7,08	6,90	7,04
	O	43,11	42,68	42,87	43,29	43,07
Summa		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

		Das Mittel aus allen 5 Analysen	Berechnet für $C^{17}H^{28}O^{11}$
Procentgehalt an	C	49,98	50,00
	H	7,02	6,87
	O	43,00	43,13
Summa		100,00	100,00

Vergleichen wir nun die von mir für Agrostemma-Sapotoxin gefundenen Zahlen mit denen der anderen Beobachter, so ersehen wir, dass die Werthe, welche Natanson für sein Githagin gefunden hat, denen meines Agrostemma-Sapotoxins sehr nahe kommen, während die von Christophsohn für sein Saponin aus Kornradesamen gefun-

denen Zahlen davon weit abweichen. Die Analysen von Crawfurd nähern sich ebenfalls mehr den meinigen als denen von Christophsohn.

Der besseren Uebersicht wegen will ich die Analysen der verschiedenen Beobachter hier nochmals zusammenstellen.

Name des Autors.	C	H	O
Natanson	49,85	7,40	42,75
Kruskal	49,98	7,02	43,00
Crawfurd	50,72	7.44	41.84
Christophsohn	54.45	8.36	37.19

Den niederen Kohlenstoffgehalt, den Natanson für sein Githagin gefunden hat, bezieht Prof. Dragendorff[1]) auf eine Unterlassung der Barytreinigung des Githagins, was mir aber nicht verständlich ist, da, wie ich auf Seite 50 der vorhergehenden Arbeit gezeigt habe, nur die physiologische Wirkung eine andere wird, indem das Sapotoxin, welches durch Barytfällung gereinigt wurde, fast ungiftig wird, während die quantitative Zusammensetzung unverändert bleibt.

Einen Vergleich der Werthe, die ich für Agrostemma-Sapotoxin gefunden habe, mit den für das Quillajasapotoxin und das levantische Sapotoxin von mir gefundenen ergiebt die nachstehende Tabelle.

n = 17	Gefunden von mir für			Berechnet für $C^{17}H^{28}O^{11}$
$C^{17}H^{28}O^{11} = C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O$	Levantisches Sapotoxin	Quillaja-Sapotoxin	Agrostemma-Sapotoxin	
Procentgehalt an C	49,79	49,96	49,98	50.00
Procentgehalt an H	6,88	6,76	7,02	6,87
Procentgehalt an O	43,33	43,28	43,00	43.13
Summa	100,00	100,00	100,00	100,00

Die Uebereinstimmung dieser Analyse ist eine sehr befriedigende, so dass es als entschieden angesehen werden kann, dass die elementare Zusammensetzung des levantischen Sapotoxins, des Quillajasapotoxins und des Agrostemma-Sapotoxins dieselbe ist, womit natürlich durchaus nicht gesagt sein soll, dass sie alle drei identisch wirken, denn schon Kobert hat gezeigt, dass das ganz unwirksame Stütz'sche Saponin und seine so giftige Quillajasäure die gleiche elementare Zusammensetzung haben. In der That muss ich die physiologische Identität der drei Körper, wie die späteren Thierversuche zeigen werden, bestreiten.

[1]) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie etc. 1874, p. 159.

VI. Spaltungsanalysen des Agrostemma-Sapotoxins.

Spaltungen des Saponins der Kornradesamen hat bisher nur Christophsohn ausgeführt. Natanson und Crawfurd gaben zwar an, dass beim Kochen einer Githaginlösung mit verdünnten Säuren ein voluminöser Körper sich ausscheide, haben aber denselben nicht quantitativ bestimmt.

Christophsohn führt die Spaltung in folgender Weise aus: Das Saponin wurde im Verhältniss von 1 : 100 in Wasser gelöst, die Lösung mit 3 ccm officineller Salzsäure angesäuert und eine Stunde unter Erneuern des verdampften Wassers und unter beständigem Umrühren gekocht. Er erhielt 35,9 % Sapogenin und 63,6 % Zucker, den er als Traubenzucker beschreibt.

Die Spaltung des Agrostemma-Sapotoxins führte ich nach folgender Methode aus: Die Substanz wurde in Wasser gelöst, auf 100 ccm Lösung 2 ccm officinelle Salzsäure hinzugefügt, die Mischung in Glasröhren eingeschmolzen und im Kanonenofen 3—4 Stunden lang bei einer Temperatur von 140—150° C. erhitzt. Die Spaltung der Substanz wurde als vollendet angesehen, wenn ein neues Erhitzen mit neuer Säure in der abfiltrirten Flüssigkeit keine Veränderung mehr ergab. Nach dem Erkalten wurde der bei der Spaltung gebildete gelatinöse Körper auf ein getrocknetes und tarirtes Filter gebracht, mit Wasser gut ausgewaschen und dann so lange bei 110° C. getrocknet, bis kein Gewichtsverlust mehr eintrat. Das zum Auswaschen benutzte Wasser wurde mit dem vom gelatinösen Körper befreiten Filtrat vereinigt und in ihnen der Zuckergehalt bestimmt. Anstatt Salzsäure wurde bei manchen Analysen auch Schwefelsäure benutzt; das Ergebniss war aber das gleiche. Es muss noch bemerkt werden, dass die Spaltung des Agrostemma-Sapotoxins langsamer und schwieriger als die der von mir früher gespaltenen Saponinsubstanzen vorgeht.

Eine Spaltung ohne Säure tritt zwar auch ein, dauert aber 6—7 Stunden, wobei dieselbe Temperatur beobachtet werden muss.

Bei der Spaltung des Agrostemma-Sapotoxins erhielt ich, ebenso wie auch Kobert bei der Analyse seiner Quillajasäure und ich bei den anderen Saponinsubstanzen, keine vollen hundert Procente Spaltungskörper. Dass bei der Spaltung sich noch ein dritter Körper bilde, habe ich bereits S. 39 ausgesprochen; ich kam zu dieser Behauptung dadurch, dass die Flüssigkeit nach der Spaltung immer einen schönen aromatischen Geruch hatte. Dieser Geruch wird, meiner Ansicht nach, von dem bei der Spaltung sich bildenden dritten Körper verursacht.

Ich nahm die Spaltung in alkoholischer Lösung vor, setzte 2 ccm Salzsäure auf 100 ccm Alkohol hinzu und destillirte, nachdem die Spaltung beendet war, den Alkohol ab. Der Alkohol besass auch hier denselben aromatischen Geruch, den ich schon früher wahrgenommen hatte, und liess nach dem Verdunsten des Alkohols einen gelblichen, harzartigen, aromatisch riechenden Körper zurück, welcher 12,6 % des verwandten Sapotoxins betrug.

Die Annahme, dass bei dem hohen Druck und der hohen Temperatur aus dem Zucker sich Zersetzungsproducte bilden könnten, konnte hier insofern ausgeschlossen werden, als auch beim Spalten im offenen

Reagensglase derselbe Geruch wahrnehmbar war. Bei der Spaltung der anderen Sapotoxine traten, wie ich nachträglich festgestellt habe, übrigens genau dieselben Verhältnisse ein.

In einer späteren Arbeit habe ich die Absicht, den Spaltungsproducten ganz besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Kommen wir nun zu den Ergebnissen der Spaltungsanalysen, wobei ich ganz wie in der vorigen Arbeit den Zucker zunächst als nur aus Dextrose bestehend ausgedrückt habe. Die Umrechnung auf Dextrose + Galactose folgt weiter unten. Die Titration wurde mit Fehling'scher Lösung vorgenommen.

Analyse 1. 0,242 trockenes und aschenfrei berechnetes Agrostemma-Sapotoxin gab bei der Spaltung in zugeschmolzenem Rohre mit 2%iger Salzsäure 0,061 Sapogenin = 25,20 % und 0,1378 Dextrose = 56,98 %.

Analyse 2. 0,261 trockenes, aschenfrei berechnetes Agrostemma-Sapotoxin lieferte beim Spälten in zugeschmolzenem Rohre mit 2%iger Salzsäure 0,067 Sapogenin = 25,67 % und 0,1478 Dextrose = 56,62 %.

Analyse 3. 0,325 trockene, aschenfrei berechnete Substanz lieferte bei der Spaltung in zugeschmolzenem Rohre mit 2%iger H^2SO^4 0,079 Sapogenin = 24,3 % und 0,1858 Dextrose = 57,16 %.

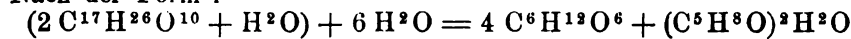
Analyse 4. 0,292 trockenes, aschenfrei berechnetes Agrostemma-Sapotoxin gab bei der Spaltung im zugeschmolzenen Rohre mit 2%iger Salzsäure 0,0728 Sapogenin = 24,93 % und 0,1652 Dextrose = 56,58 %.

Im Mittel erhält man aus allen 4 Analysen

Nummer der Analyse	Sapogenin		Glycose		Glycose + Galactose
	absolut	in Proc.	absolut	in Proc.	in Proc.
I	0,061	25,20	0.1378	56.98	28,49 + 38,49
II	0,067	25,67	0,1478	56.62	28.31 + 38,25
III	0.079	24.30	0.1858	57.16	28.58 + 38,61
IV	0.0728	24,93	0,1652	56.58	28,29 + 38,22
Im Mittel		25,02			66,81

In Summa 91,83 % Spaltungskörper. Dazu kommt noch
12,60 % harzartiger, aromatischer Rückstand
104,43 %.

Nach der Formel

$$(2\,C^{17}H^{26}O^{10} + H^2O) + 6\,H^2O = 4\,C^6H^{12}O^6 + (C^5H^8O)^2H^2O$$

ist verlangt 23,31 % } Sapotoxin-Sapogenin.
gefunden 25,02 % }

Nach derselben Formel

ist verlangt 113,18 % } als Summe aller Spaltungskörper.
gefunden 104,43 % }

Die fehlenden 9 % kommen auf Conto des sich beim Verdunsten über Schwefelsäure theilweise verflüchtigenden harzartigen Körpers.

VII. Eigenschaften des Sapogenins aus Agrostemma-Sapotoxin.

Das Sapogenin stellt nach dem Trocknen eine bräunliche Masse dar, die durch wiederholtes Lösen in Alkohol rein erhalten werden kann. Aus der alkoholischen Lösung scheidet es sich bei langsamer Verdunstung in krystallinischer Structur aus. Durch Lösen in Essigsäure oder Aether war es nicht möglich Krystalle zu erhalten, ebenso wenig aus Methylalkohol. In Wasser ist es unlöslich, löst sich ausser in den genannten Lösungsmitteln aber noch in kohlensaurem Alkali, Kali- und Natronlauge und ebenso in Ammoniak. Verdünnte Säuren scheiden aus diesen Lösungsmitteln das Sapogenin wieder aus.

Concentrirte Schwefelsäure färbt das Sapogenin violettroth, die Färbung hält einige Stunden an, ohne sich zu verändern.

Mit dem Glycosengemisch unterliess ich, da ich die beiden Zucker nicht zu trennen vermochte, Identitätsreactionen anzustellen; ich will auf diesen Punkt in meiner späteren Arbeit über die Spaltungskörper der Saponinsubstanzen näher eingehen.

VIII. Quantitative Bestimmung des Sapotoxingehalts der Kornradesamen.

Ueber die quantitative Bestimmung des Sapotoxins der Kornradesamen hat die Litteratur nur Weniges aufzuweisen. Während mit der chemischen und physiologischen Wirkung des Agrostemma-Saponins sehr viele Forscher sich beschäftigt haben, haben quantitative Bestimmungen bloss Crawfurd und Christophsohn ausgeführt. Die Analyse von Crawfurd hat aber fast gar keinen Werth, da der von ihm gefundene Gehalt an Saponin (Githagin) entschieden unrichtig ist.

In der letzten Zeit haben K. B. Lehmann und Mori[1]) eine vollständige Analyse der Samen ausgeführt und darin auch den Saponingehalt bestimmt. Zum Vergleich will ich hier die Zahlen, die Crawfurd gefunden hat, denn auch er hat eine vollständige Analyse der Samen ausgeführt, denen von Lehmann und Mori an die Seite stellen:

Crawfurd		Lehmann und Mori	
Fettes Oel und etwas Harz	5,2 %	Fett	7,09 %
Saponin	**0,9 %**	**Saponin**	**6,56 %**
Stärke	46,0 %	Stärke } Zucker }	47,87 %
Gummi und Extractivstoff	5,5 %		
Zucker	7,5 %	Eiweiss	14,46 %
Cellulose	24,9 %	Cellulose	8,23 %
Wasser	10,0 %	Wasser	11,50 %
Asche	2,6 %	Asche	3,97 %
Summa	102,6 %	Summa	99,68 %

[1]) Lehmann und Mori, Archiv für Hygiene, Bd. 9, 1889, p. 257.

Wie abweichend die Werthe sind, ist aus dieser Zusammenstellung klar ersichtlich. Die Unrichtigkeit der Zahlen, welche Crawfurd bekommen hat, wird wohl den unvollkommenen Apparaten, die damals das Ausführen einer quantitativen Analyse schwer machten, zuzuschreiben sein.

Christophsohn bestimmte den Saponingehalt der Kornradesamen nach zwei Methoden und erhielt nach beiden fast übereinstimmende Zahlen und zwar 6,67 % und 6,51 % Saponin.

Ich benutzte zur quantitativen Bestimmung des Sapotoxins der Kornradesamen dieselbe Methode, welche ich zur Bestimmung des Saponingehalts der andern saponinhaltigen Drogen anwandte (vgl. S. 44). Die Ausführung des Versuches geschah in folgender Weise: Eine gewogene Menge des Mehles wurde mit relativ viel Wasser ausgekocht. Das Decoct wurde mit Alkohol versetzt und filtrirt. Diese Operation wurde 3 Mal wiederholt. Nachdem von den vereinigten filtrirten Decocten der Alkohol abdestillirt worden war, wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, auf ein kleines Volumen gebracht, mit gesättigtem Barytwasser versetzt, gut umgerührt und der ausgeschiedene Saponinbaryt auf einem getrockneten tarirten Filter gesammelt. Dieser Niederschlag wurde so lange mit gesättigtem Barytwasser ausgewaschen, bis letzteres farblos durchs Filter ging; hierauf wurde er zuerst im Trockenschrank, dann im Trockenofen bei 110° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die letzte Wägung ergab nach Abzug des Filtergewichts die Saponinbarytmenge.

Der Saponinbaryt wurde nebst dem Filter in einen tarirten Porzellantiegel gebracht. und so lange geglüht, bis die Asche fast weiss war; sie bestand aus Baryumcarbonat und wurde nach dem Erkalten und Ermitteln des Gewichtes von dem Saponinbaryt in Abzug gebracht.

Die Differenz ergab die Menge des Sapotoxins.

I. 5,0 Kornrademehl gaben 1,709 bei 110° C. getrocknetes Saponinbaryt. Nach dem Glühen blieben 1,411 Asche, bestehend aus $BaCO^3$.

$$1{,}709 - 1{,}411 = 0{,}298 \text{ Saponin} = 5{,}96\,\%.$$

II. 5,0 Kornrademehl gaben 1,718 bei 110° C. getrocknetes Saponinbaryt. Nach dem Glühen blieben 1,399 Asche, bestehend aus $BaCO^3$.

$$\text{Verlust} = 0{,}319 \text{ Saponin} = 6{,}38\,\%.$$

Im Mittel aus beiden Analysen 6,17 %.

Da ich schon nach dieser Methode mit Lehmann und Mori und Christophsohn gut übereinstimmende Zahlen erhalten habe, so unterliess ich die Bestimmung nach der von mir angegebenen zweiten Methode.

IX. Ueber den forensischen Nachweis des Kornradesamenpulvers im Mehle.

Der Nachweis muss in einen chemischen und einen mikroskopischen eingetheilt werden. Der mikroskopische Nachweis, welcher sich an die eingehenden Angaben Möller's [1]) anzuschliessen hat, beruht auf dem characteristischen Bau der Samen. Die Oberhautzellen sind nämlich, wie Fig. IV meiner Abbildung, die ich nach Möller gebe, zeigt, ausserordentlich gross, geweihartig verästelt, nach aussen gebuckelt, sehr dickwandig und an der Oberfläche mit winzigen cuticularen Höckerchen besetzt. Die Wanddicke ist so beträchlich, dass das Lumen der Zellen bedeutend kleiner ist, als der äussere Umfang. Die Membranen sind imprägnirt mit einer dunkelrothbraunen Substanz, welche auch den Zellinhalt bildet. An die Epidermis schliesst sich, von ihr schwer ablösbar, eine äusserst dünne Parenchymschicht aus zartwandigen, gestreckten Zellen an. Das Epithel der Samenhaut besteht aus flachen, unregelmässigen isodiametrischen Zellen, deren auszeichnendes Merkmal eine zarte Streifung der Membran ist, in Folge deren sie auf Durchschnittsansichten fein geperlt erscheinen.

Das mehlhaltige Endosperm ist ein mässig grosszelliges Parenchym, erfüllt mit sehr kleinen freien Stärkekörnchen und höchst characteristischen spindel-, flaschen- und eiförmigen, selten kugeligen, 0,02—0,10 mm grossen, fein granulirten Körpern. Es sind, wie ihr Entdecker Vogl vermuthet, Massen aus Saponin und Schleim, in welche die Stärkekörnchen eingebettet sind. In Wasser zerfallen sie langsam; rasch lösen sie sich beim Erwärmen und in verdünntem Alkohol, wobei die Stärkekörnchen frei werden und in Molekularbewegung gerathen.

Findet man diese Stärkekörper bei der mikroskopischen Prüfung, so ist der Nachweis des Radengehaltes erbracht. Beneke [2]) hat nun zwar in einigen anderen Unkrautsamen ganz ähnliche Stärkekörper gefunden; diese sind aber sämmtlich kleiner, nämlich unter 0,07 mm gross. In der Regel findet man übrigens diese Körper selbst in stark radehaltigem Mehle nicht, theis weil ihre Menge im Mehle doch nur eine sehr geringe ist, theils weil sie zerfallen und dadurch unsichtbar geworden sind. Weiter lassen sich unter dem Mikroskope die durch ihre Farbe, Grösse und Form ausgezeichneten Bruckstücke der Samenschale meistens gut nachweisen, wie ein Blick auf unsere Figuren IV und VI leicht verständlich macht.

Einfacher als der mikroskopische Nachweis, der eine genaue Kenntniss des anatomischen Baues der Samen voraussetzt, ist der chemische. Vogl [3]) wendet zur chemischen Prüfung des auf Kornrade verdächtigen Mehles ein Gemisch aus 70%igem Alkohol mit 5%iger Salzsäure an. Zur Ausführung der Reaction schüttelt man

---

[1]) Möller, Real-Encyclopädie der gesammten Pharmacie, Bd. 1, 1886, p. 185.

[2]) Beneke, Ueber den Nachweis des Samens der Kornrade. Landwirthschaftl. Versuchsstation, Bd. 31, 1885, Nr. 5.

[3]) Vogl, Die gegenwärtig am häufigsten vorkommenden Verunreinigungen des Mehles. Wien 1880.

2 g Mehl mit 10 ccm dieser Mischung und beobachtet die Färbung, welche nach einigem Stehen die Flüssigkeit nach dem Absetzen zeigt. Der Sinn des Verfahrens ist der, dass durch die Säure die S. 107 beschriebene Farbenreaction des Sapotoxins entstehen soll. Bei einem Mehle, das nur 5 % Kornrade enthält, ist die Flüssigkeit in der That nach Vogl orangegelb, während bei einem kornradefreien Mehle die Flüssigkeit farblos bis blass gelb erscheint.

Petermann [1]) sucht das Sapotoxin zu gewinnen und mit ihm die für dasselbe characteristischen Reactionen anzustellen. Er verfährt zu diesem Zwecke folgendermassen: 500 g Mehl werden mit 1 l 85 %igem Alkohol im Wasserbade digerirt und heiss filtrirt; das Filtrat wird mit absolutem Alkohol gefällt, der sich in der Kälte ausscheidende Niederschlag bei 100 ° C. getrocknet und mit kaltem Wasser aufgenommen. Fällt man diesen Auszug wiederum mit absolutem Alkohol, so erhält man durch Trocknen des filtrirten Niederschlages ein gelblich weisses Pulver, welches mit Wasser geschüttelt stark schäumt, sich mit concentrirter Schwefelsäure violettroth färbt und auf salpetersaures Silber reducirend einwirkt. Fehling'sche Lösung wird erst nach vorherigem Kochen des Sapotoxins mit verdünnter Salzsäure reducirt. Die wässrige Lösung der zu untersuchenden Substanz wird durch Bleiessig, aber nicht durch Tannin gefällt.

Nach Hager [2]) kann der Gehalt an Kornrade im Mehle nach dem Gehalt an fettem Oele bemessen werden. Während das gewöhnliche Mehl 1 % eines flüssigen, wenig oder gelblich gefärbten, mildschmeckenden Oeles enthält, soll der Fettgehalt in den Kornradesamen auf circa 30 % steigen können, eine Angabe, welche wir als irrthümlich bezeichnen müssen, denn wie wir oben gesehen haben, enthalten die Kornradesamen bloss 7 % Fett.

Quantitativ soll sich der Kornradegehalt im Mehle nach der Methode von Malapert bestimmen lassen. Dieselbe stützt sich darauf, dass das Sapotoxin der Kornradesamen freies Jod absorbirt und dessen characteristische färbende Einwirkung auf Stärke hindert [3]).

Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass Hand in Hand mit diesen rein chemischen Methoden auch die physiologische Nachweismethode gehen kann, ja gehen muss; doch sind zum Verständniss derselben erst die nachfolgenden Kapitel zu lesen. Ich kann daher am Schluss der Arbeit auf diese Methode zurückkommen.

---

[1]) Petermann, Bulletin de l'Académie de Belgique 1879. Sep.-Abdr.

[2]) H. Hager, Handbuch der pharmaceutischen Praxis, Bd. 8, 1886, p. 887.

[3]) Recueil 1876, p. 1218; Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin und vergleichende Pathologie, Bd. 8, Jahrgang 1877, p. 220.

C. Pharmakologischer Theil.

I. Aeltere Versuche mit der wirksamen Substanz der Kornradesamen an Thieren.

Die ersten pharmakologischen Untersuchungen über die Giftwirkung des Kornrademehls datiren schon aus dem Anfange dieses Jahrhunderts. Ich halte es für übersichtlicher, sie weiter unten bei Gelegenheit meiner eigenen Fütterungsversuche mit zu besprechen. Die ersten Versuche mit einer relativ rein dargestellten Giftsubstanz stammen von Malapert und Bonneau[1]). Diese Forscher wurden durch eine im Jahre 1837 zu Poitiers vorgekommene tödtliche Vergiftung von 16 Hühnern und Truthühnern durch Fütterung mit Stopfnudeln, die aus radehaltigem Mehle hergestellt waren, auf diese Substanz aufmerksam gemacht.

Sie experimentirten an Hunden und Vögeln mit den Kornradesamen und mit dem daraus dargestellten Sapotoxin, indem sie 8 g desselben in den Magen der Thiere einführten und nachher, um Erbrechen zu verhindern, die Speiseröhre unterbanden. Als typisches Bild für die Wirksamkeit der Substanz führen Malapert und Bonneau folgende Beobachtungen an: 1 1/2 Stunden nach der Einführung des Giftes bemerkte man ein Zittern, das besonders stark in den hinteren Partien des Körpers ausgeprägt war; 2 Stunden später heftige Brechbewegungen mit Dyspnöe und Beschleunigung der Herzaction; nach weiteren 2 Stunden Kräfteverfall, Motilitätsstörungen, Durchfall. Nach weiteren 5 Stunden kam es zu vollständigem Coma und 20 Stunden nach der Einführung des Giftes zum Tode. Die Section ergab Verdickung und Auflockerung der Magen- und Dünndarmschleimhaut; die Peyer'schen Plaques waren geschwellt, aber nicht geschwürig.

Kräftige Hühner verendeten in 5—6 Stunden unter denselben Erscheinungen nach Eingabe von 16 Gran (= 1,0 Githagin) ungepulverten oder 10 Gran (= 0,6 Githagin) gepulverten Radesamens.

Natanson[2]), der einem Kaninchen 0,2 Githagin per os beibrachte, bemerkte eine sofortige Abnahme der Kräfte; die Athmung wurde schwächer und nach Verlauf von einer Stunde trat unter heftigen Krämpfen der Tod ein.

Durch die Arbeit von Natanson angeregt, untersuchte Pelikan[3]) verschiedene Saponinsubstanzen und zwar:

1. käufliches Saponin von unbekannter Abstammung,
2. Saponin der Quillajarinde,
3. Saponin der Senegawurzel und
4. Saponin der Kornradesamen.

Pelikan experimentirte fast ausschliesslich an Fröschen; seine Experimente ergeben folgende Resultate:

---

[1]) Malapert et Bonneau, Annales d'hygiène publ. et de médecine légale, T. 47, 1852, p. 350.

[2]) Siehe das Citat auf S. 103.

[3]) Pelikan, Berliner klin. Wochenschrift 1867, Nr. 36, p. 186; Bull. der Kais. Akad. zu St. Petersburg, Bd. 12, 1867, p. 253.

1. Sowohl das käufliche Saponin, als das Kornrade- und Senega-Saponin bringen qualitativ gleiche Wirkungen hervor; quantitativ wirkt das Kornrade-Saponin am stärksten und das Senega-Saponin am schwächsten.

2. 5—6 Minuten nach Injection von 1—2 Tropfen einer concentrirten Saponinlösung unter die Haut des Unterschenkels eines Frosches tritt totale Lähmung des Unterschenkels ein.

3. Die Reflexbewegungen des vergifteten Fusses hören auf; selbst Amputation ist nicht im Stande, die geringsten Zeichen von Bewegungen oder Gefühl zu erzeugen.

4. Die Erregbarkeit des Nervus ischiadicus sinkt und hört bald ganz auf, so dass die stärksten Inductionsströme, durch den Nerv geleitet, gar keine Muskelcontractionen hervorrufen; Reizung des Ischiadicus, entfernt von der Intoxicationsstelle, erzeugt normale Contractionen in denjenigen Muskeln, die nicht vom Gifte berührt worden sind; es treten auch Reflexbewegungen ein; die erhaltene Sensibilität thut sich durch Schmerzensäusserungen kund.

5. Durchschneidung des Ischiadicus verzögert, Unterbindung der Gefässe beschleunigt den Eintritt der Lähmung des Fusses.

6. Bei directer Reizung des Muskels ergiebt sich, dass seine Erregbarkeit länger andauert. Diejenigen Stellen des Muskels, an denen der Nerv eintritt, zeichnen sich durch eine grössere Reizbarkeit aus.

7. An curarisirten Fröschen ergiebt directe Muskelreizung auch keine Zuckung.

8. Bei grösseren Quantitäten des Giftes (4—5 Tropfen) bemerkt man einige Stunden nach Eintritt der beschriebenen örtlichen Paralyse auch in anderen Körpertheilen paralytische Wirkungen: Sinken der Empfindlichkeit, Aufhören der Reflexe und Stillstand des Herzens. Der Herzstillstand, selbst bei directer Application der Saponinsubstanz aufs Herz, tritt immer erst nach dem Schwinden der Reflexerregbarkeit ein.

Auf Grund dieser Versuche kommt Pelikan zu dem Schluss, dass die drei genannten Saponinsubstanzen locale Anästhetica sind. Auf Grund dieser Angabe machte 1878 Keppler[1]) jenen unglücklichen Versuch an sich selbst, der ihm beinahe das Leben gekostet hätte.

Mit der Wirkung des Kornrade-Saponins auf das Herz beschäftigte sich nur noch R. Böhm. Er prüfte die physiologischen Wirkungen des von Christophsohn[2]) dargestellten Saponins der Kornradesamen und fand, dass dasselbe viel schwächer als das Quillaja-Saponin wirke. Eine Wirkung auf das Herz war nur insofern zu erkennen, als das Gift für 2—2 1/2 Stunden eine unbedeutende Verlangsamung der Herzschläge hervorrief. Die „Verunreinigungen" des Kornrade-Saponins riefen dagegen bedeutende Verlangsamung der Herzbewegung, sowie nach Verlauf einer Stunde Lähmung und Tod des Frosches hervor.

Ich hoffe, im chemischen Theile zur Genüge wahrscheinlich gemacht zu haben, dass das reine Kornrade-Saponin Boehm's

---

[1]) Keppler, Berlin. klin. Wochenschr., Jahrgang 14, 1878, Nr. 32—34.
[2]) Christophsohn, Inaug.-Dissert., p. 41.

durch Baryt entgiftetes, die als „Verunreinigungen“ bezeichnete Substanz aber ein Gemisch von wirkungslosen Substanzen mit echtem Sapotoxin gewesen sein wird.

II. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins bei localer Application.

1. Wirkung auf Schleimhäute.

Das Agrostemma-Sapotoxin schmeckt scharf, hinterlässt ein Kratzen im Halse und heftiges Brennen in der Nase und Niesen. Wenn man den Rachen mit einer wässrigen Lösung bepinselt, entsteht ein lang anhaltendes Räuspern, Speien und Husten. Bringt man einige Tropfen einer Lösung in den Conjunctivalsack einer Katze, so kommt es zur Schwellung und Röthung der Bindehaut, ja selbst zur Eiterung und zu Trübung der Cornea.

Unser Gift besitzt also für die Schleimhäute der Nase, des Mundes und des Auges irritirende Eigenschaften und stimmt darin völlig mit dem Quillaja-Sapotoxin überein.

2. Wirkung auf den Muskel.

Um die Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf den Muskel zu studiren, wurde ein Muskel, gewöhnlich der Gastrocnemius, eines lebenden Frosches mit möglichster Schonung herauspräparirt, von seinen Insertionspunkten abgelöst und in Sapotoxinkochsalzlösung gelegt. Nachdem dies geschehen war, wurde seine Erregbarkeit gegen den faradischen Strom geprüft. Gleichzeitig wurde der zweite Musculus gastrocnemius desselben Frosches zur Controlle in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gelegt. Zur electrischen Prüfung wurde ein kleines Chromsäuretauchelement benutzt, welches in Verbindung mit dem Du Bois'schen Schlitten stand.

Versuch 1. Es werden die beiden Musc. gastrocnemii eines Frosches herauspräparirt; der eine wird in eine $^1/_{10}$%ige Agrostemma-Sapotoxin-Kochsalzlösung, der andere zur Controlle in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gebracht.

10 h. 30 m. Beide Muskeln zucken bei 130 mm RA. des Du Bois'schen Schlittenapparates.

11 h. 5 m. Der vergiftete Muskel ist bei 90 mm RA. nur schwach erregbar, der Controllmuskel aber bei 130 mm RA. gut erregbar.

11 h. 30 m. Der Muskel in der Giftlösung bei übereinandergeschobenen Rollen kaum erregbar.

11 h. 40 m. Der vergiftete Muskel ist gar nicht mehr erregbar.

Der Controllmuskel war noch 7 h. bei 100 mm RA. erregbar.

Versuch 2. Dieselbe Anordnung des Versuches. Die beiden Musc. gastrocnemii eines Frosches werden herauspräparirt, der eine in eine $^1/_{15}$%ige Agrostemma-Sapotoxin-Kochsalzlösung, der andere in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gelegt.

11 h. 15 m. Beide Muskeln sind bei 120 mm RA. erregbar.

11 h. 45 m. Der in Sapotoxinlösung sich befindende Muskel ist erst bei 110 mm RA. erregbar, der Controllmuskel noch bei 120 mm.

12 h. 30 m. Beide sind bei 110 mm RA. erregbar.
1 h. 5 m. Der Muskel in der Giftlösung ist erst bei 90 mm RA., der Controllmuskel schon bei 110 mm erregbar.
3 h. 15 m. Beide Muskeln nur noch bei starken Strömen erregbar.
3 h. 30 m. Der vergiftete Muskel nur bei übereinandergeschobenen Rollen erregbar.
6 h. 10 m. Auf den vergifteten Muskel ist selbst der stärkste Strom ohne Einwirkung; Controllmuskel durch starke Ströme noch erregbar.

Auf Grund derartiger Versuche bin ich zu dem Ergebniss gelangt, dass das Agrostemma-Sapotoxin die Erregbarkeit der Froschmusculatur bei ausgiebigem Contact mit derselben schon bei Anwendung von noch nicht einpromilligen Lösungen schädigt und bei stärkerer Concentration rasch ganz vernichtet. Im letzteren Falle sieht man mit blossem Auge, dass der Muskel seine Gestalt und Farbe ändert: er wird blass und verkürzt sich. Es handelt sich eben um grobe Structurveränderungen der Muskelsubstanz. Eine Abtödtung der Muskelnerven ist damit natürlich nicht etwa ausgeschlossen.

Das Agrostemma-Sapotoxin scheint also in Bezug auf die Musculatur dem Quillaja-Sapotoxin an Intensität der Wirkung nicht nachzustehen, wenigstens führt Pachorukow [1]) nur an, dass eine Abtödtung in 0,75%iger Giftlösung sicher stattfand. Atlass [2]) dagegen will beim Senega-Sapotoxin noch bei Anwendung von 0,01%igen Lösungen eine Wirkung auf die Muskelsubstanz wahrgenommen haben.

3. Wirkung auf den peripheren Nervenapparat.

Zur Untersuchung der Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf den peripheren Nerven wurde nach folgender Art verfahren: Der Nervus ischiadicus eines Frosches wurde mit möglichster Schonung und in möglichst grosser Ausdehnung so herausgeschnitten, dass er mit dem Musc. gastrocnemius in Zusammenhang blieb. Der Nerv wurde in Sapotoxinkochsalzlösung untergetaucht, während der Muskel in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gethan wurde. Dann wurde die Erregbarkeit des Nerven gegen den faradischen Strom geprüft. In einer 1%igen Giftkochsalzlösung ging binnen 30 Minuten die Erregbarkeit des Nerven vollständig verloren. Bei einer ½%igen Sapotoxinkochsalzlösung blieb der Nerv nur etwas über 2 Stunden lebensfähig. Die zur Controlle in 0,75%ige Kochsalzlösung gelegten Nerv-Muskelpräparate blieben mehrere Stunden selbst durch schwache electrische Ströme erregbar.

Versuch 3. Der Nerv. ischiadicus eines Frosches wird mit möglichster Schonung in grosser Ausdehnung so herausgeschnitten, dass er mit dem Musc. gastrocnemius im Zusammenhang bleibt.

Der Muskel kommt in Schälchen mit 0,75%iger Kochsalzlösung, der Nerv in ein anderes mit einer Mischung aus 1%iger Agrostemma-Sapotoxin-Solution und physiol. Kochsalzlösung.

20 Min. nach dem Eintauchen in die Giftmischung rufen starke electrische Ströme durch den Nerv geleitet nur noch schwache Zuckungen des Muskels hervor.

---

[1]) Arbeiten dieses Instituts, Bd. 1, p. 25.
[2]) Ibid. p. 75.

30 Min. nach dem Eintauchen rufen auch die stärksten faradischen Ströme keine Zuckungen im Muskel mehr hervor.

Controllnerv und Muskel sind dagegen nach mehreren Stunden noch erregbar.

Versuch 4. Anordnung des Versuches wie früher. Der Nerv wird in eine 0,5%ige Agrostemma-Sapotoxin-Kochsalzlösung getaucht, der Muskel und Controllnerv in 0,75%ige Kochsalzlösung gelegt. Die Erregbarkeit sinkt allmählig und 2 Stunden 10 Minuten nach dem Eintauchen erlischt die Erregbarkeit des Nerven vollkommen. Der zugehörige Muskel in der Kochsalzlösung und ebenso der Controllnerv und -Muskel waren noch mehrere Stunden gegen den faradischen Strom empfindlich.

Aus den Versuchen ist ersichtlich, dass das Agrostemma-Sapotoxin, welches den Muskel bei directem Contacte schon in 0,1%iger Lösung rasch schädigt, die Lebensfähigkeit der Nervenstämme erst in 0,5%iger Lösung entsprechend schnell aufhebt. Die Wirkung ist also auf den durch seine Scheiden wenig geschützten Muskel eine raschere und energische als auf den durch dicke Scheiden gut geschützten Nervenstamm. Die der Scheide entbehrenden Nervenenden werden natürlich viel eher abgetödtet werden als der Stamm.

4. Wirkung auf das isolirte Herz.

Die Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins wurde am Apparate von Williams geprüft. Die Canüle desselben war nach Maki und die Ventile nach Perles[1]) verbessert. Als Durchströmungsflüssigkeit diente bei Versuch 5 und 6 ein Gemisch aus 2 Theilen defibrinirten Blutes und 3 Theilen 0,75%iger Kochsalzlösung, bei Versuch 7 reines Pferdeserum. Mit diesen Flüssigkeiten durchströmte ich das Froschherz zunächst so lange, bis die Pulsfrequenz und das Pulsvolumen constant geworden waren. Dann wurde Agrostemma-Sapotoxin in concentrirter Lösung zur Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, welche stets 50 cc betrug.

Versuch 5. Es wird ein Froschherz in der von Williams angegebenen Weise präparirt und an den Apparat angebracht. In den nachstehenden Protokollen bedeutet T. die Zeit, P. die Anzahl der Pulse in der Minute, Q. die Menge des pro Minute gelieferten Blutes in Cubikcentimetern. Benutzt wurde Rinderblut.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 39 m.	43	4,0	
40 m.	44	3,5	
41 m.	44	3,5	
42 m.	44	3,5	
44 m.	45	3,5	
45 m.	45	3,5	
46 m.	44	3,5	
47 m.	44	3,5	
48 m.	45	3,5	
50 m.			0,01 Agrostemma-Sapotoxin : 50 ccm Durchströmungsflüssigkeit.
51 m.	45	3,5	

[1]) Perles, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 24, 1889, p. 95.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 52 m.	50	4,0	
53 m.	56	4,0	
54 m.	55	4,0	
55 m.	52	4.5	
56 m.	51	4,5	
57 m.	52	4,5	
59 m.	50	6,0	
12 h. 0 m.	50	5.5	
1 m.	51	5.5	Unregelmässige Pulsschläge: auf einige schnelle Schläge folgen mehrere langsame.
2 m.	53	5.5	
4 m.	53	5,5	
5 m.	53	6,0	
6 m.	53	6,0	
7 m.	52	6,0	
8 m.	52	6,0	
9 m.	50	6.0	
10 m.	58	5,0	
11 m.	58	5,0	
12 m.	56	5,5	
13 m.	56	5,5	Das Herz zieht sich unregelmässig zusammen: bisweilen bleibt es selbst in der Diastole ganz klein, dann wieder dehnt es sich gewaltig aus, um bald wieder von Neuem ein ganz kleines Klümpchen zu werden.
14 m.	58	6,0	
15 m.	58	6,0	
16 m.	36	3,0	
17 m.	36	3,0	
18 m.	36	3,0	Sehr starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches, so dass das Herz „blutet", was es vorher so gut wie nicht that.
19 m.	37	3,0	
20 m.	37	2,5	
21 m.	40	2,5	
23 m.	36	3,0	
24 m.	36	2,5	
25 m.	36	2,5	
26 m.	36	2,5	
27 m.	33	3,0	
28 m.	32	3,0	Noch immer besteht grosse Unregelmässigkeit der Pulsschläge; das Bluten dauert an.
29 m.	32	3,0	
30 m.	32	3,0	
31 m.	27	3,0	
32 m.	30	3,0	
33 m.	30	3,0	
34 m.	33	2,5	
35 m.	40	3,0	
36 m.	36	3,5	
37 m.	36	3,0	
38 m.	35	3,0	
39 m.	35	3,0	
40 m.	35	3,0	Da der Zustand des Herzens wieder ein constanter geworden ist, wird nochmals Gift zugesetzt.
43 m.	35	3,0	
44 m.			0,005 Agrostemma-Sapotoxin : 50 ccm Blutmischung.
45 m.	44	2,5	
47 m.	44	2,5	
48 m.	46	2,5	
49 m.	46	2.5	Wellenartige Peristaltik.
50 m.	49	2,0	Das Bluten hat nachgelassen.
51 m.	49	2.0	
52 m.	47	1,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
12 h. 53 m.	28	1,5	
54 m.	23	1,5	
55 m.	23	1,0	
56 m.	23	1,0	
57 m.	23	1,0	
58 m.	22	1,0	
59 m.	22	0,5	
1 h. 0 m.	0	0,0	

Das Herz schlägt nur noch mit der Spitze und mit dieser sehr schwach.

1 h. 20 m. Das Herz, welches ganz zu schlagen aufgehört hat, durchspülte ich mit normaler Blutmischung und liess diese 30 Minuten durchströmen.

1 h. 50 m. Es trat bisher keine Erholung des Herzens ein. Das Herz ist zwar nicht starr, schlägt aber nicht mehr.

Versuch 6. Die gleiche Versuchsanordnung.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 2 m.	53	2,5	
3 m.	53	3,0	
4 m.	54	3,0	
5 m.	54	3,0	
6 m.	54	3,0	
7 m.	53	3,0	
8 m.	54	3,0	
9 m.	54	3,0	
10 m.	54	3,0	
11 m.	54	3,0	
13 m.	53	3,0	
14 m.	54	3,0	
15 m.			0,005 Gift : 50 ccm Blutmischung.
16 m.	58	3,0	
17 m.	59	3,5	
18 m	59	3,5	
19 m.	58	3,5	
20 m.	58	3,5	
21 m.	56	3,5	
22 m.	56	4,0	
23 m.	57	4,0	
24 m.	57	4,5	
25 m.	58	4,0	
26 m.	56	4,0	Starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches.
27 m.	57	4,0	
28 m.	57	4,0	
29 m.	56	3,5	
30 m.	57	3,5	
31 m.	56	3,5	
32 m.	56	3,5	
33 m.	51	3,0	
34 m.	52	3,0	
35 m.	52	3,0	
36 m.	52	3,0	
37 m.	55	3,5	
38 m.	55	3,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 39 m.	56	3,5	
40 m.	56	3,5	
41 m.	55	3,5	
42 m.	54	3,5	
43 m.			Noch 0,005 Gift : 50 ccm Blutmischung.
44 m.	53	3,0	
45 m.	53	3,0	
46 m.	52	3,0	Wellige Peristaltik.
47 m.	52	3,0	
48 m.	52	2,5	
49 m.	50	2,5	
50 m.	52	2,5	
51 m.	52	2,0	
52 m.	46	1,5	
53 m.	46	0,5	
54 m.	39	0,5	
55 m.	36	0	Kaum merkbare Schläge an der Spitze.
56 m.	36	0	
5 h. 10 m.	38	0	

5 h. 50 m. Das Herz schlägt noch spurweise an der Basis, die Spitze steht still.
5 h. 55 m. Das Herz wird mit normaler Blutmischung durchspült; es fängt wieder an zu schlagen.
6 h. 15 m. 36 P. 0 Q.
6 h. 16 m. 36 P. 0 Q.
Das Herz steht wieder still und pumpt nicht mehr.

Versuch 7. Pferdeserum. Anordnung ebenso.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
1 h. 32 m.	38	8,0	
34 m.	38	6,0	
35 m.	38	5,5	
36 m.	38	5,5	
38 m.	39	7,0	
40 m.	39	7,0	
42 m.	39	7,0	
45 m.	39	7,0	
46 m.			0,001 Gift : 50 ccm Serum.
47 m.	35	7,0	
48 m.	37	7,0	
50 m.	37	7,0	
51 m.	37	7,0	
52 m.	37	7,0	
54 m.			Noch 0,001 Gift : 50 ccm Serum.
55 m.	37	7,0	Die Herzschläge werden nach Hinzugabe des Giftes stärker.
56 m.	37	7,0	
58 m.	37	7,0	
2 h. 0 m.	35	6,5	
5 m.	35	6,5	
6 m.	35	6,5	
8 m.	35	6,5	
10 m.	36	6,5	
11 m.	36	6,5	
13 m.	36	6,5	
14 m.	36	6,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
3 h. 20 m.	35	6,0	
21 m.	36	6,0	
22 m.	36	6,0	
23 m.	36	6,0	
24 m.			Noch 0,001 Gift : 50 ccm Serum.
25 m.	38	6,5	
26 m.	36	6,5	
27 m.	36	6,5	
28 m.	37	6,5	
29 m.	37	6,5	
30 m.	37	6,5	
31 m.			Noch 0,002 Gift : 50 ccm Serum.
32 m.	38	6,5	Nach jeder Giftzugabe Herzschläge kräftiger.
33 m.	37	6,5	
34 m.	38	6,5	
35 m.	37	6,5	
36 m.	37	6,5	
38 m.			Noch 0,001 Gift : 50 ccm Serum.
39 m.	38	7,0	
40 m.	38	7,0	
41 m.	38	7,0	
43 m.	38	7,0	
46 m.	38	7,0	
47 m.	38	7,0	
49 m.	37	7.0	
50 m.			Noch 0,002 Gift : 50 ccm Serum.
51 m.	39	7,5	
52 m.	39	7.5	
54 m.	38	6,5	
55 m.	38	6,0	
56 m.	38	7,0	
57 m.	39	7,5	
58 m.	39	7,5	
4 h. 0 m.	39	7,5	
1 m.	39	7,5	
5 m.	39	7,5	
10 m.	39	7,5	
11 m.			Noch 0,002 Gift : 50 ccm Serum.
12 m.	39	7,5	
13 m.	39	7,5	
16 m.	37	7,0	Herzschläge schwach, kaum merkbar.
20 m.	37	7,0	
21 m.	37	6,5	
23 m.	37	5,5	
27 m.	37	5,5	
28 m.	37	5,5	
29 m.	38	6,5	Herzschläge wieder stärker.
30 m.			Noch 0,001 Gift : 50 ccm Serum.
31 m.	38	6,5	
35 m.	38	6,5	
37 m.	38	6,0	
38 m.	20	3,0	
39 m.	21	3,0	
40 m.	20	2,5	
43 m.	20	2,0	
44 m.	20	2,0	
46 m.	20	1,0	
47 m.	10	0	Vorhöfe in diastolischem Stillstand.

Sehr bald steht auch die Kammer für immer still.

Diese Versuche zeigen, dass das Agrostemma-Sapotoxin in milligrammatischen Dosen reizend auf das Froschherz einwirkt. Diese Reizung spricht sich in einer Vermehrung der Pulsfrequenz und in einer Steigerung der Arbeitsleistung aus. Ganz dasselbe habe ich oben (S. 68) auch für das levantische Sapotoxin nachweisen können. Auf dieses erste Stadium folgt bei Dosen von etwa 10 mg auf 50 ccm Flüssigkeit ein zweites, in welchem die Herzthätigkeit unregelmässig wird und zwischen den Balken der Herzmusculatur sich klaffende Spalten bilden, durch welche der Herzinhalt tropfenweis aussickert. Endlich steht das Herz in Mittelstellung still, ohne starr zu sein, und kann manchmal durch Ausspülen mit unvergifteter Nährlösung wieder zum Schlagen gebracht werden.

Die Wirkung erinnert sehr an die des Quillaja-Sapotoxins, ist aber viel schwächer als diese, während von der Wirkung des levantischen Sapotoxins auch in der Intensität kaum ein Unterschied constatirt werden kann.

III. Wirkungen des Agrostemma-Sapotoxins auf das Blut.

Ueber die Technik der hierher gehörigen Versuche verweise ich auf die Angaben in Bd. 1 (p. 15 und 124) und 3 (p. 17) dieser Institutsarbeiten.

Das Agrostemma-Sapotoxin löst die rothen Blutkörperchen des Pflanzen- und Fleischfresserblutes in 1—2%igen Blutkochsalzgemischen noch bei einer Verdünnung von 1 : 15000 auf, wobei sich das Stroma in feinen Flocken ausscheidet und am Boden des Reagensglases absetzt. Wird Abrin, das doch bekanntlich ebenso wie Ricin[1]) sich gegen Blutkörperchen umgekehrt als die Saponinsubstanzen verhält, indem es die rothen Blutkörperchen zu einem Klumpen verklebt, zu einem 1—2%igen Blutkochsalzgemisch zugesetzt, so entsteht eine Fällung der rothen Blutkörperchen; wird jetzt auch noch Agrostemma-Sapotoxin zugesetzt, so wird das Hämoglobin der verklebten rothen Blutkörperchen trotzdem gelöst. Das Agrostemma-Sapotoxin hebt also die Abrinwirkung, was das Hämoglobin anlangt, auf.

Wird eine Auflösung von Abrin und Agrostemma-Sapotoxin in 0,75 % Kochsalz zu gleichen Theilen dem Blute hinzugegeben, so entsteht überhaupt keine Fällung, sondern Auflösung des Hämoglobins unter Ausscheidung des Stromas. Die Abringerinnung des Hämoglobins wird also durch unser Gift verhindert, während die Stromata nicht beeinflusst werden.

Wenn anstatt des 1%igen Blutes eine 1%ige Blutkörperchenlösung (also ohne Serum) genommen wird, so tritt die Auflösung durch Agrostemma-Sapotoxin noch bei einer Concentration von 1 : 38000 ein. Das Serum verhindert also die Auflösung.

[1]) Stillmark, diese Instituts-Arbeiten, Bd. 3, 1889, p. 59. Die Arbeit des Herrn Hellin über Abrin wird in einem der nächsten Bändchen erscheinen.

Die Löslichkeit der rothen Blutkörperchen durch einige Saponinsubstanzen zeigt folgende Tabelle, welche die von mir auf S. 77 mitgetheilte noch wesentlich zu ergänzen im Stande ist.

Tabelle der Auflösung des 50—100fach mit 0,75 %iger Kochsalzlösung verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige	Theilweise	Name des Beobachters.
	Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes		
Digitoneïn	1 : 100000	1 : 125000	Kruskal.
Digitonin	1 : 80000	1 : 100000	„
Yucca-Saponin	1 : 75000	1 : 100000	„
Smilacin amorph.	1 : 50000	1 : 70000	„
Smilacin cryst.	1 : 30000	1 : 35000	„
Agrostemma-Sapotoxin	1 : 15000	1 : 30000	„
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	„

Aus dieser und der S. 77 mitgetheilten Tabelle ergiebt sich, dass das Agrostemma-Sapotoxin in seiner Lösungsfähigkeit für rothe Blutkörperchen zwischen levantischem Sapotoxin (1 : 20000) und Sapindus-Sapotoxin (1 : 14000) steht, mithin das Quillaja-Sapotoxin (1 : 10000) wenigstens in dieser Hinsicht an Intensität der Wirkung übertrifft. Cyclamin (1 : 100000), Digitoneïn (1 : 100000), Digitonin (1 : 80000), Yuccasaponin (1 : 75000), Herniaria-Saponin (1 : 40000) und die beiden Smilacine (1 : 50000 und 1 : 30000) übertreffen jedoch ihrerseits wieder das Agrostemma-Sapotoxin bei Weitem.

Erfolgt die Verdünnung des Blutes nicht in 0,75 %iger Kochsalzlösung, sondern in 10 %iger, so tritt die Auflösung der rothen Blutkörperchen viel schneller und energischer ein. Die Auflösung erfolgt dann noch bei einer Concentration des Agrostemma-Sapotoxins von 1 : 25000.

Katzenblut wird von unserem Gifte viel schneller als Pferde- oder Rinderblut gelöst; ebenso verhält es sich mit den von Serum befreiten Blutkörperchen.

Anhangsweise sei noch bemerkt, dass das Emetin, welches nach Rob. Farquharson [1]) die rothen Blutkörperchen energisch auflösen soll, gegen rothe Blutkörperchen nach meinen Versuchen sich ganz indifferent verhält. Dasselbe gilt vom Digitalin Schmiedeberg, welchem ebenfalls häufig eine Saponinwirkung auf Blutkörperchen zugeschrieben worden ist.

---

[1]) A guide to Therapeutics, III. edition. London 1883, p. 248.

IV. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins bei intravenöser Application.

Versuch 8. Es werden einer Katze von 2800 g in die V. jugularis 12 mg Agrostemma-Sapotoxin injicirt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **4,3 mg.**

IX. 3. 4 h. 30 m. Injection.
Gleich nach der Injection keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten des Thieres.
4. 9 h. 15 m. Starke Krämpfe und Zuckungen am ganzen Körper.
11 h. Seitenlage, Dyspnöe, Entleerung von blutigem Harn.
4 h. Tod, also nach **28 Stunden.**

Section: Harnblase ist, obwohl vollständig leer, ziemlich voluminös, und zwar deshalb, weil die Schleimhaut derselben durch ödematöse Schwellung um das Vielfache verdickt ist, so dass sie glasig erscheint. Unter den glasigen Schichten sitzen ausgedehnte Blutaustritte. Magen normal, Darm etwas röther als normal. In einem grossen Papillarmuskel des linken Ventrikels einige Ekchymosen.

Versuch 9. Einer schwangeren Katze von 3000 g wird in die V. jugularis 13 mg Agrostemma-Sapotoxin eingespritzt, d. h. pro Kilo Körpergewicht **4,1 mg.**

IX. 4. 5 h. 10 m. Injection.
7 h. Erbrechen und starker Durchfall, Zuckungen am ganzen Körper.

Das Thier starb in der Nacht, also nach ca. **8 Stunden.**

Vor dem Tode hatte es einen fast ausgetragenen Foetus geworfen.

Section: Grosse Blässe aller Organe, erklärlich durch die vorgerückte Schwangerschaft. Blase normal, Foeten ohne Veränderungen. Herz normal.

Versuch 10. Es wird einer Katze von 2500 g 2,5 mg Agrostemma-Sapotoxin in die V. jugularis injicirt, d. h. pro Kilo Thier **1 mg.**

IX. 6. 4 h. 20 m. Injection.
7 h. Starkes Erbrechen.
7. 9 h. Verweigert die Aufnahme von Nahrung.
11 h. Nausea, Erbrechen, das Erbrochene ist schaumig.
8. 11 h. Tod, nach vorhergegangenen Krämpfen, also nach **43 Stunden.**

Section: Blasenschleimhaut geröthet. Im Magen drei centimeterlange Geschwüre, welche die Schleimhaut durchsetzen und von gerötheten Zonen umgeben sind; daneben noch eine grosse Anzahl kleiner Geschwüre. Dünn- und Dickdarmschleimhaut mässig geröthet. Unter dem endocardialen Ueberzug des linken Ventrikels ein mässiger Blutaustritt.

Versuch 11. Katze von 3200 g erhält in die V. jugularis 2,5 mg Gift, d. h. pro Kilo Thier **0,78 mg.**

IX. 9. 11 h. 30 m. Injection.
10. Verweigert die Aufnahme von Nahrung. Matt und traurig.
12. Katze hat sich etwas erholt, nimmt wieder Nahrung.

Nachstehende Tabelle enthält eine Uebersicht über die minimalsten letalen Dosen sämmtlicher Substanzen, welche ich chemisch als Sapotoxine zu bezeichen mich für berechtigt halte. Sämmtliche Substanzen wurden intravenös Katzen in die Jugularvene gespritzt und die Dosis pro Kilo Thier umgerechnet und in Milligrammen ausgedrückt.

Nr.	Name der Sapotoxin-Substanz.	Dosis.	Autor.
1.	Quillaja-Sapotoxin	0,5	Pachorukow.
2.	Senega-Sapotoxin	5,0	Atlass.
3.	Levantisches Sapotoxin	2,0	Kruskal.
4.	Sapindus-Sapotoxin	46,7	Kruskal.
5.	Agrostemma-Sapotoxin	1,0	Kruskal.

Diese Tabelle ist äusserst lehrreich, denn sie zeigt uns, dass Substanzen, welche chemisch ganz gleiche Eigenschaften haben und bei der Elementaranalyse Zahlen lieferten, welche sich nur durch ein halbes oder ganzes Molekül Wasser, zum Theil sogar gar nicht unterscheiden, physiologisch, d. h. in der Intensität ihrer Wirkungen sehr verschieden verhalten, nämlich wie 1 : 2 : 4 : 10 : 93. Der Qualität nach sind bei genügend grossen Dosen die Symptome in vita und die pathologisch-anatomischen Veränderungen post mortem von einander nur wenig verschieden.

V. Wirkung des Kornradenmehls und des Agrostemma-Sapotoxins bei Einführung in den Magen.

Nach den Arbeiten von Kobert, Pachorukow, Atlass, Tufanow und nach meinen eigenen Versuchen über levantisches Sapotoxin, Sapindus-Sapotoxin und Chamälirin hätte man erwarten sollen, dass das Agrostemma-Sapotoxin vom Magen-Darmkanal aus gar nicht resorbirt, oder dass seine toxischen Eigenschaften vorher durch die Fermente des Darmkanals aufgehoben werden würden; dem ist aber nicht so. Die Resorption erfolgt vielmehr von den ersten Wegen aus recht schnell, und es treten dabei alle Symptome einer Sapotoxinvergiftung ein.

1. Bisherige Versuche.

Bevor ich zur Beschreibung meiner Versuche gehe, will ich die Versuche, die von anderen Autoren mit Agrostemma-Mehl und Agrostemma-Saponin an verschiedenen Thieren durch Einführung in den Magen gemacht wurden, hier anführen. Nur die Versuche von Malapert und Bonneau habe ich bereits S. 117 angeführt, ich will sie daher hier weglassen.

a) Versuche an Vögeln.

Der erste, welcher Kornrademehl zum Zweck pharmakologischer Studien per os applicirte, war Viborg[1]). Er stellte folgende Versuche an: Ein Rabe erhielt 32 g Rademehl in Pillen. Sofort trat Müdigkeit und Somnolenz ein. Nach 5 Stunden erfolgte unter Muskelzuckungen der Tod. Der Kropf war entzündet, die Gedärme injicirt. Ein anderer Rabe bekam 48 g Radepulver; er starb nach 1½ Stunden unter denselben Erscheinungen. Ein Hahn bekam 32 g Kornrademehl; es stellte sich Diarrhöe und grosse Mattigkeit ein, und nach 7 Stunden war er todt.

---

[1]) E. Viborg, Sammlung von Abhandlungen für Thierärzte und Oekonomen, Bd. 3, 1802, p. 162.

Rafn[1]) stellte ähnliche Versuche an und kam zu denselben Ergebnissen.

Pillwax und Miller[2]) verfütterten einen Hahn mit Brod aus Rademehl. Anfangs frass der Hahn das Brod ganz gern, hörte aber bald es zu nehmen auf. Am andern Tage wurde ihm wieder Radebrod vorgelegt; er verzehrte eine ziemlich grosse Portion, ohne dass dabei Krankheitserscheinungen auftraten. Am dritten Tage erhielt der Hahn 48 g Rademehl; er verzehrte davon einen grossen Theil. Spätere Gaben zeigten, dass der Hahn sich daran ganz gut gewöhnt hatte.

Mit den Agrostemma-Präparaten stellten H. Schulze und Scharling Versuche an.

Schulze[3]) tödtete durch 0,06 g des von ihm dargestellten Agrostemmins einen Kronentaucher in einigen Stunden.

Scharling[4]) stellte mit dem Githagin folgende Versuche an: ein Kanarienvogel bekam 0,2 g in 4 ccm Wasser gelöst. Er erbrach einen weissen Schaum, fiel zusammen und bebte heftig am ganzen Körper; am folgenden Tage war er todt. Eine Taube bekam 0,1 g Githagin in den Schnabel eingespritzt; sie verlor die Lust zum Fressen und litt an Zuckungen; nach weiterer Eingabe von 0,2 g starb sie binnen einigen Stunden.

b) Versuche an Hunden.

Nach Viborg wurde ein junger Pudel nach Beibringung von 64 g Kornradesamen unruhig und erbrach mehrere Mal. Hierauf folgte grosse Mattigkeit mit „starkem“ Puls. Nach Verlauf von 8 Stunden trat Erholung ein.

Ein mit 88 g Kornrademehl vergifteter Hund zeigte nach Pillwax und Miller Unruhe, Erbrechen, Schlingbeschwerden, Mattigkeit, Abstumpfung und Betäubung, unter welcher er starb. Die Section ergab verschiedenartige, selbst croupöse Entzündung der Schleimhaut des Magens, Dünndarms, Dickdarms und Mastdarms, sowie des Kehlkopfs. Ferner Gehirnhyperämie und Hydrocephalus acutus internus.

Scharling gab zwei Hunden 0,2 g Githagin; sie zeigten schwache Brechbewegungen. Nach 0,6 g trat augenblickliches Erbrechen ein.

c) Versuche an Katzen.

Scharling spritzte 0,6 g Githagin in Wasser gelöst in den Mund einer Katze ein. Sie fing sogleich an zu schäumen und weissen Schleim hervorzubringen. Nach 6 Stunden bekam sie wieder 0,6 g Githagin; die Erscheinungen waren dieselben. Der Tod trat erst nach 8 Tagen ein.

Lehmann und Mori[5]) gaben einer Katze 1,2 g Kornrademehl

---

[1]) C. Rafn, Danmarks, og Holsteens Flora. Kjöbenhavn 1796—1800.

[2]) Pillwax und Miller, Vierteljahrsschrift f. wissenschaftliche Veterinärkunde (Wien), Bd. 11, 1858, p. 20.

[3]) Schulze, Archiv für Pharmacie, zweite Reihe, Bd. 55, 1848, p. 298.

[4]) Scharling, Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 74, 1850, p. 351.

[5]) Lehmann und Mori, Archiv für Hygiene, Bd. 9, 1889, p. 257.

pro Kilo Thier mit Wurst ein; sie vertrug es ohne Schaden; nach 1,5 g pro Kilo entstand Erbrechen.

d) Versuche an Kaninchen.

Scharling brachte einem Kaninchen 0,6 g Githagin in die Mundhöhle. Das Thier bekam sogleich sehr heftige Zuckungen; das Blut strömte zur Nase heraus, und in 5 Minuten war das Thier todt.

Natanson [1]) gab einem Kaninchen 0,3 g Githagin; sogleich bekam das Thier heftige Krämpfe, Blutungen aus dem Munde, und nach Verlauf von 5 Minuten war das Thier todt. Ein anderes Kaninchen erhielt 0,26 g Githagin; es trat sogleich Schwäche ein, die Athmung wurde ganz schwach, und nach Verlauf von weniger als einer Stunde verschied das Thier unter heftigen Krämpfen. Ein drittes Kaninchen erhielt 0,2 g Githagin. Es traten dieselben Krankheitserscheinungen ein und nach 1 Stunde 45 Min. war das Thier todt. Die sehr wünschenswerthe Section wurde bei all diesen Thieren nicht vorgenommen.

Nach Lehmann und Mori ist das Kornrademehl für Kaninchen, ja überhaupt für Nagethiere, unwirksam. Dieser Annahme widerspricht wieder ein Versuch von Ulbrich [2]), der mit kornradehaltigem Mehle eine Vergiftung bei einem Kaninchen hervorbrachte. Lehmann und Mori gaben einem Kaninchen 7 Tage lang 6,1 g Mehl pro die und Kilo Thier, ohne dass dabei Krankheitserscheinungen eintraten.

e) Versuche an Ratten und Mäusen.

Nach Lehmann und Mori erhielt eine Ratte 7 Tage lang pro Kilo und pro die 15,5 g Mehl, eine andere pro Kilo und die 19,4 g ohne pathologische Erscheinungen. Eine Maus lebte 20 Tage nur vom Brod, das mit 20 % Radezusatz gebacken war. Das Thier war dabei ganz wohl.

f) Versuche an Pferden.

Ein Versuchspferd erhielt von Pillwax und Miller 120 g Rademehl und am Tage darauf 360 g als Radebrod. Am nächsten Tage zeigte es Appetitlosigkeit, Schlingbeschwerden, Traurigkeit und Betäubung, indem es z. B. wie ein dummkolleriges Pferd das Futter im Munde behielt, ohne zu kauen. Am Tage darauf hatte es sich aber erholt.

Contamine [3]) beobachtete bei zwei jungen Pferden nach Aufnahme von Raden starkes Speicheln, Zähneknirschen, Kolik, Kollern im Leibe, übelriechende Diarrhöe, Zittern und Steifigkeit.

Nach Dechet [4]) starb ein Pferd, welches mit dem Hafer grosse

---

[1]) Natanson, l. c., p. 13.

[2]) Citirt nach König, Untersuchung von Nahrungsmitteln; Originalarbeit mir unbekannt.

[3]) Contamine, Intoxication par la nielle des blés. Annales de médecine vétérinaire (Bruxelles), 1885, p. 316.

[4]) Dechet, Deux cas d'empoisonnement de chevaux par la nielle. Revue vétérinaire (Toulouse), 1886, p. 141.

Mengen Kornrade aufgenommen hatte, unter den Erscheinungen der „dumpfen Kolik", sowie grosser zunehmender Schwäche.

g) Versuche an Ziegen.

Nach Ulrich[1]) starb eine Ziege nach dreiwöchentlicher täglicher Verfütterung von 300—500 g Raden neben Heu. Die Section ergab starke Darmentzündung sowie Exsudation im Rückenmarkskanal.

Ebenso berichtet der vorhin genannte Ulbrich einen Fall, wo eine Ziege nach dem Genuss von Raden gestorben ist.

h) Versuche an Schweinen.

Ein 7 Kilo schweres Versuchsschwein starb nach Ulrich nach täglicher Verfütterung von 20—100 g Raden neben anderem Futter nach 14 Tagen. Ein anderes 9 Kilo schweres Schwein verzehrte allmählig bis 350 g Raden, blieb aber gesund.

Haubner[2]) schreibt, dass Kornrade namentlich den Schweinen sehr gefährlich ist, während Viborg erzählt, dass ein schwedischer Landmann im Jahre 1794 einige Tonnen Radesamen zur Schweinefütterung sammelte und ohne besonderen Schaden verwendete.

Nach v. Tormay[3]) erkranken die Schweine erst, wenn 25 % ihres Futters aus Radesamen besteht. Osswald[4]) hinwiederum berichtet, dass in der Provinz Sachsen mehrfach Sterbefälle bei Schweinen vorgekommen sind, welche Kleie erhalten hatten, die stark mit Kornrade vermengt war. Blumhof[5]) sah Schweine nach Genuss von radehaltigem Brode erkranken. Cornevin[6]) endlich meint, dass Schweine aus dem Grunde die Raden besser als andere Hausthiere vertragen, weil bei ihnen starkes Erbrechen eintritt.

i) Versuche an Kälbern und Rindern.

Im Jahre 1874 erkrankten plötzlich bei einem Viehcommissionär aufgestellte Saugkälber; mehrere starben, andere in geringerem Masse erkrankte konnten noch rechtzeitig geschlachtet werden. Es stellte sich heraus, dass die Kälber mit stark radehaltigem Mehle gefüttert waren. Nach nachher vorgenommener quantitativer Untersuchung enthielt das Mehl, welches den Tod der Kälber hervorrief, 45 %, das der nur erkrankten 30 % Raden. Die Untersuchung der Kälber ergab heftige Magen-Darmentzündung. Dieses veranlasste Tabourin[7]) zu Experimenten. Diese ergaben, dass ein Saugkalb, welches mit 247 g Radepulver und 303 g Mehl gefüttert wurde, in 22 Stunden, und ein

---

[1]) Ulrich, Badische Mittheilungen 1882.

[2]) Haubner, Die Gesundheitspflege der landwirthschaftlichen Haussäugethiere, 1881, p. 504.

[3]) v. Tormay, Archiv für Hygiene, Bd. 2, p. 368.

[4]) Der Thierarzt, Bd. 17, 1878, Nr. 10, p. 225.

[5]) Whistling, Oekonomische Pflanzenkunde, Bd. 4, 1807, p. 44.

[6]) Cornevin, Des plantes vénéneuses. Paris 1887, p. 248.

[7]) Recueil vétér. 1876, p. 1218; Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie (Lyon), 3. Série, 1877, Bd. 2, p. 72; Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin und vergleichende Pathologie, Bd. 8, 1877, p. 220.

zweites, das 275 g Radenpulver und 275 g Mehl erhielt, in 18 Stunden zu Grunde ging. Pro Kilo Thier war 6—7 g gegeben. Ein drittes Kalb, das 165 g Raden und 385 g Mehl, also 4 g pro Kilo Thier erhielt, wurde zwar krank, erholte sich aber nach einigen Tagen.

Nach v. Tormay vertrug ein junges Rind von 222 kg, das 6 kg Trockenfutter pro die verzehrte, den Ersatz von 750 g Futter (12,5 %) durch Raden noch ohne Schaden, resp. 3,4 g Raden pro Tag und Kilo Thier; dagegen erkrankte es, wenn es in 6 kg Trockenfutter 1500 g (25 %) Raden, d. h. 7 g pro die und Kilo Thier erhielt, an Dyspepsie unter Gewichtsabnahme.

Koppitz [1]) berichtet, dass zwei Thiere, eine Kuh und ein Saugkalb, die mit dem Futter auch Raden bekommen haben, sehr aufgeregt und unruhig wurden, wie dies bei der Kolik beobachtet wird. Ausserdem bekamen sie Durchfall, die Pupille erweiterte sich und an den Schulter- und Oberarmmuskeln konnte ein continuirliches Zittern wahrgenommen werden. Im Ganzen bekamen die Thiere 2500 g Raden.

Haubner schreibt, dass die Kornradesamen namentlich für Kleinvieh sehr gefährlich und oft von tödtlicher Wirkung sind. Bei Kühen wurde Lähmung des Hintertheils beobachtet.

2. Eigene Versuche.

Nachdem ich alle Versuche, die in der Litteratur durch Eingabe von Kornradesamen oder deren Saponinsubstanz per os verzeichnet sind, aufgeführt habe, will ich zu meinen eigenen Versuchen, die ich an Hähnen, Katzen und Kaninchen ausgeführt habe, übergehen.

a) Versuche an Hähnen.

Versuch 12. Ein alter Hahn von 1200 g bekam 25 g Agrostemma-Mehl zu Pillen verarbeitet binnen 2 Tagen, d. h. pro Kilo Thier **21 g.**

Schon am ersten Tage trat einige Stunden nach Verabreichung von 15 g Mehl heftiger Durchfall ein. Ausser einer unangenehmen Geschmacksempfindung, welche man aus den Schluckbewegungen, wie aus dem öfteren Abwischen des Schnabels an den Federn ersehen konnte, trat dann noch Mattigkeit und Appetitlosigkeit ein. Am zweiten Tage floss aus dem Munde beständig Speichel, während zu gleicher Zeit heftiger, scheinbar unwillkürlicher Durchfall bestand. Am dritten Tage war der Hahn todt.

Section: Schon beim Abziehen der Haut in der Gegend des Halses fällt ein reichliches gelbes Oedem auf, welches aber nicht flüssig, sondern durch Fibringerinnung gallertartig ist. Dasselbe umgiebt den Kropf in seiner ganzen Ausdehnung. Die Wandung des Kropfes zeigt schon von Aussen zahlreiche Blutaustritte, welche in Gruppen beisammen stehen und offenbar einzelnen Gefässgebieten entsprechen. Innen ist der Kropf mit Mehlbrei prall angefüllt und zeigt an einzelnen Stellen die Schleimhaut fetzenweise abgelöst. Die Blutungen sind von Aussen deutlicher sichtbar als von Innen. Vormagen und Magen nicht verändert. Dünndarm zeigt eine lebhafte Injection, jedoch ist die Schleimhaut ohne deutliche Blutaustritte. Dagegen finden sich in dem einen der beiden Blinddärme einige linsenförmige Blutaustritte. Dickdarmschleimhaut fleckenweis geröthet. Herz, Leber etc. ohne Veränderung.

Versuch 13. Hahn von 2000 g bekommt täglich 30 g Pulver in Pillen. Die Fütterung dauert 1½ Tage, so dass er also im Ganzen 45 g, d. h. pro Kilo Körpergewicht **22,5 g** erhält.

---

[1]) Monatsschrift des Vereins der Thierärzte in Oesterreich. Wien 1879, p. 182.

Der Tod tritt am dritten Tage ein. Vor dem Tode ganz dieselben Erscheinungen wie beim vorigen Versuche. Kann am letzten Tage kaum noch auf den Beinen stehen, so dass er beim kleinsten Stoss umfällt. Das Erbrochene ist schleimig. Kurz vor dem Tode starke Krämpfe.

Section: Die Schleimhaut des Mundes, Kropfes und Vormagens in kleinen Fetzen abgelöst und zwar viel stärker als beim vorigen Hahn. Ebenso ist die Injection des Darms viel stärker.

Versuch 14. Hahn von 1200 g erhält in Pillenform 5 g Rademehl täglich. Fütterung 9 Tage lang, so dass er also 45 g Mehl im Ganzen erhält, d. h. pro Kilo Thier **37,5 g.**

IX. 24. Beginn der Eingabe.
25. Nausea, Durchfall.
26. Sehr starker Durchfall, Erbrechen.
IX. 27. bis X. 1. Sehr starker, unwillkürlicher Durchfall, Mattigkeit, Schwäche, Abmagerung.
X. 2. Vor dem Tode starke Krämpfe.

Section: Schleimhaut der Mundhöhle, des Oesophagus und Kropfes in grossen Fetzen nekrotisch abgelöst, ohne dass jedoch in der darunter sitzenden Submucosa und Muscularis starke Blutungen zustande gekommen wären, nur ist das Gewebe stark ödematös durchfeuchtet. Die Spitze der Zunge erscheint in grosser Ausdehnung völlig abgestorben. Der Vormagen von Galle grünlich verfärbt, jedoch ohne Zerstörung seiner Schleimhaut; der Magen vollgefüllt mit Futter, welches durch Galle grün gefärbt ist. Im Dünndarm einzelne Stellen mehr hyperämisch als gewöhnlich.

Diese Versuche zeigen, dass Dosen von 21—37 g Rademehl, welche einer Sapotoxinmenge von 1,26—2,22 g entsprechen, auf Hähne bei stomachaler Application tödtlich wirken, selbst wenn die Darreichung refracta dosi geschieht. Der Sectionsbefund zeigt, dass es sich um eine locale Wirkung auf die Schleimhaut des Verdauungstractus handelt, welche als entzündliche Reizung, ja als wahre Gangrän bezeichnet werden muss und an die durch Sphacelinsäure hervorgerufene erinnert.

b) Versuche an Kaninchen.

Versuch 15. Einem Kaninchen von 1600 g werden 10 Tage lang je 15 g Mehl mit Wasser angerührt in den Magen durch eine Sonde eingeführt. Im Ganzen 150 g Mehl, pro Kilo Thier **93,8 g.**

Es traten weder sofort noch nach mehreren Tagen irgend welche Krankheitserscheinungen ein. Das Thier fühlte sich vielmehr immer ganz wohl.

Kaninchen sind also, wie auch Lehmann und Mori betonen, gegen die Kornradevergiftung ausserordentlich unempfindlich, falls sie nicht allzulange dauert.

c) Versuche an Ratten.

An diesen Thieren habe ich selbst zwar keine Versuche gemacht, wohl aber hat Prof. Kobert schon früher solche angestellt. Diese ergaben, dass die weisse und graue Varietät der Wanderratte, sowie auch die (hier in Dorpat bekanntlich noch nicht ausgestorbene) Hausratte die Fütterung von Rademehl vermischt mit Carne-pura-Pulver zu gleichen Theilen, wobei die Thiere soviel vom Gemisch fressen konnten, als sie wollten, mehrere Wochen lang aushält. Wurde aber der Versuch länger als einen Monat fortgesetzt, so trat doch Erkrankung des Magen-Darmkanals ein und keins der Thiere überlebte

den dritten Monat. Die weissen starben schon im zweiten Monat. Die Erkrankungssymptome bestanden in Appetitlosigkeit und Durchfall. Die Section ergab nur geringfügige Röthung an einzelnen Stellen des Magen-Darmrohrs.

Damit ist bewiesen, dass die Ratten zwar sehr unempfindlich gegen das Kornradegift sind, aber schliesslich ihm doch erliegen.

d) Versuche an Katzen.

Versuch 16. Eine Katze von 3000 g erhält durch die Schlundsonde 25 g eines alkoholischen Auszuges von 25 g Kornrademehl, natürlich nach dem Verdunsten des Alkohols, d. h. pro Kilo das Wirksame aus **8 g** Mehl. Zehn Minuten nach der Application starkes Erbrechen. Nach dem Erbrechen ist die Katze wieder ganz wohl und munter.

Versuch 17. Eine kleine Katze von 1200 g erhält 4 Tage lang je 10 g Mehl mit Wasser angerührt durch eine Sonde in den Magen, im Ganzen pro Kilo Thier **33 g** Mehl. Nach dem Einführen erbricht die Katze; weitere krankhafte Erscheinungen treten nicht ein.

Schon diese zwei Versuche genügen, um zu zeigen, dass auf diese Weise eine schwerere Vergiftung überhaupt nicht zu erzielen sein wird. Um das Erbrechen zu verhindern, wurde daher bei den folgenden Versuchen, nachdem die Substanz eingeführt worden war, die Speiseröhre der Thiere unterbunden.

Versuch 18. Katze von 2600 g erhält durch eine Sonde einen Auszug aus 50 g Mehl, d. h. pro Kilo Thier das Wirksame aus **19,3 g** Mehl. Nach dem Einführen der Flüssigkeit wird die Speiseröhre unterbunden.

10 h. Vergiftung.
10 h. 30 m. Weisser Schaum aus dem Munde, starke Brechbewegungen.
11 h. Die Hinterbeine gelähmt, Seitenlage, Zuckungen des Kopfes und starke Krämpfe.
3 h. Tod, also nach **5 Stunden.**

Section: Alles normal, auch Magen und Darm. Der Magen gefüllt mit der injicirten Flüssigkeit; resorbirt ist nur ein kleiner Theil. Der Magen bedeckt mit einer zähen Schleimschicht, aber frei von Blutungen.

Versuch 19. Katze von 1500 g erhält einen Auszug aus 10 g Mehl, d. h. pro Kilo Thier das Wirksame aus **6,7 g** Mehl. Speiseröhre unterbunden.

10 h. 30 m. Vergiftung.
1 h. Krämpfe.
5 h. 30 m. Seitenlage und Krämpfe.
6 h. 45 m. Tod, also nach **8 Stunden.**

Section: Alles normal. Im rechten Herzohr einige alte Gerinnsel, die theilweise entfärbt sind.

Versuch 20. Katze von 2000 g erhält 8 g Mehl mit Wasser angerührt, d. h. pro Kilo Thier **4 g** Mehl. Speiseröhre unterbunden.

4 h. 30 m. Vergiftung.
7 h. Starke Krämpfe.
12 h. Tod, also nach **8 Stunden.**

Section: Im Herzen, namentlich in der linken Kammer, aber auch in der rechten unter dem Endocard zahlreiche Blutungen, welche aber nicht in die Tiefe gehen. Im Magen befinden sich noch lebende Ascariden. Schleimhaut des Magen-Darmtractus normal.

Versuch 21. Katze von 2300 g erhält durch die Magensonde 6 g Mehl mit Wasser angerührt, d. h. pro Kilo Thier **2,6 g** Mehl. Speiseröhre unterbunden.

10 h. 50 m. Vergiftung.
7 h. Durchfall und Krämpfe.
12 h. Tod, also nach ca. **14 Stunden.**

Section: Schleimhaut der Speiseröhre in der unteren Hälfte, ebenso die des Magens geröthet, aber frei von Blutaustritten. Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms blass. Darminhalt dünnflüssiger als normal. Herz zeigt unter dem Endocard des linken und rechten Ventrikels, namentlich aber links, zahlreiche Blutaustritte, welche sich bis in den Vorhof hin erstrecken. In der Lunge mehrere angeschoppte Heerde von Nussgrösse.

Aus diesen Versuchen ersieht man, dass Katzen, bei denen das Erbrechen unmöglich gemacht ist, schon an Kornrademengen, welche 0,16 g Sapotoxin pro Kilo Thier entsprechen, schnell zu Grunde gehen. Diese Thiere sind also im Gegensatz zu Kaninchen nicht immun. Es fehlte mir an Versuchsthieren, um diese Versuche auch auf andere Thierspecies auszudehnen, aber ich glaube vermuthen zu dürfen, dass alle Pflanzenfresser sich, falls die Fütterung nicht zu lange dauert, als relativ immun, alle Fleischfresser aber sich empfindlich für unser Gift erweisen werden. Gegen die übrigen Saponinsubstanzen scheinen die Fleischfresser weniger empfindlich zu sein, obwohl zu dieser Behauptung wohl noch weitere Versuche mit allen Substanzen unserer Gruppe an Thieren mit unterbundenem Oesophagus wünschenswerth wären. Omnivore Individuen, wie das Huhn, das Schwein und der Mensch, scheinen in der Mitte zu stehen und kleine Dosen allenfalls zu ertragen, an grossen aber zu Grunde zu gehen.

VI. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins bei subcutaner Application.

1. Bei Kaltblütern.

Versuch 22. Zwei Fröschen von mittlerer Grösse wurden dem einen 10 mg, dem andern 8 mg Agrostemma-Sapotoxin unter die Haut gespritzt. Nach 2 Tagen erträgt der erstere die Rückenlage; seine Reflexerregbarkeit ist in jeder Beziehung etwas gesunken, indem die durch Hautreize hervorgerufenen Bewegungen schwächer als vor der Injection ausfallen. Nach einigen Tagen erholte sich der Frosch. Beim zweiten traten überhaupt keine Krankheitserscheinungen ein.

Die Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf die Reflexerregbarkeit untersuchte ich nach der Methode von Türck-Setschenow[1]. Um diese Versuche auszuführen, wurde ganz wie in den S. 54 beschriebenen Versuchen mittelst 1%iger Salzsäure anfangs festgestellt, nach wie viel Schlägen des Metronoms der Frosch jede von beiden Extremitäten aus der Salzsäure zieht. Dann wurde, nachdem unter die Haut einer hinteren Extremität Agrostemma-Sapotoxinlösung gebracht worden war, der Unterschied in der Zeit zwischen dem Herausziehen des intacten und des vergifteten Fusses festgestellt.

---

[1] Setschenow, Beiträge zur zukünftigen Physiologie des Alkoholrausches. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1860, p. 58. Vergl. auch oben S. 53 und 59.

Versuch 23. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine	linken Beine
rechten Beine nach 3 Schlägen	linken Beine nach 4 Schlägen
" " " 4 "	" " " 4 "
" " " 3 "	" " " 4 "
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 3 "
0,003 Gift werden unter die Haut der Wade gebracht und wirken 5 Minuten ein. Dann	
nach 8 Schlägen	" " " 3 "
" 7 "	" " " 5 "
" 12 "	" " " 5 "
" 18 "	" " " 5 "
" 18 "	" " " 4 "
" 56 "	" " " 6 "
" 70 "	" " " 6 " etc.
Zieht bei 100 Schlägen das Bein nicht mehr aus der HCl heraus. Kann das Bein kaum spontan bewegen, auf electrische Reize, selbst bei übereinandergeschlagenen Rollen, reagirt dasselbe sehr schwach.	Das linke Bein reagirt schon bei 120 mm RA.

Versuch 24. Die gleiche Versuchsanordnung. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine	linken Beine
rechten Beine nach 4 Schlägen	linken Beine nach 3 Schlägen
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 3 "	" " " 3 "
" " " 5 "	" " " 4 "
" " " 5 "	" " - 3 "
" " " 4 "	" " " 3 "
" " " 4 "	" " " 3 "
	0,001 Agrostemma-Sapotoxin wird in den Unterschenkel injicirt und das Gift wirkt 5 Minuten ein. Dann
" " " 5 "	nach 10 Schlägen
" " " 5 "	" 13 "
" " " 6 "	" 18 "
" " " 8 "	" 25 "
" " " 6 "	" 70 "
" " " 6 "	" 75 "
" " " 7 "	" 76 "
" " " 6 "	Bei electrischer Untersuchung reagirt das Bein auf schwache Ströme noch ziemlich stark. Am folgenden Tage reagirt es auf die stärksten Ströme sehr schwach.

Der Versuch wird am zweiten Tage mit demselben Frosche fortgesetzt. Die Zuckung erfolgt beim

rechten Beine	linken Beine
rechten Beine nach 12 Schlägen	linken Beine selbst nach 100 Schlägen nicht.
" " " 13 "	
" " " 12 "	
" " " 8 "	
" " " 10 "	

Diese Versuche zeigen, dass das Agrostemma-Sapotoxin in ganz analoger Weise wirkt, wie ich dies S. 55 für das levantische Sapotoxin dargethan habe: bei Einspritzung unter die Haut des Schenkels stirbt dieser selbst nach milligrammatischen Dosen ab, indem zunächst die Sensibilität, später auch die Motilität verloren geht. Bei Einspritzung unter die Rückenhaut ist die Wirkung dagegen äusserst minimal, ja oft gleich Null.

Versuch 25. Einer Kreuzotter von 37 g Körpergewicht wird unter die Haut 50 mg Agrostemma-Sapotoxin injicirt, d. h. pro Kilo Schlange **1351 mg.**

Nach der Injection krümmt sich die Schlange, hält den Mund aufgesperrt. 15 Stunden nach der Injection ist sie vollständig gelähmt und 27 Stunden nach der Injection tritt der Tod ein.

Die Section ergiebt keine Veränderung.

Der Versuch zeigt, dass selbst bei einer ganz enorm grossen Dose der Tod nur sehr langsam eintritt. Mithin scheint auch für Schlangen der schon für Frösche bewiesene Satz zu gelten, dass sie gegen Subcutaneinspritzungen unseres Giftes wenig empfindlich sind.

2. Bei Warmblütern.

Wie aus den Versuchen mit Application des Agrostemma-Sapotoxins per os bei Katzen hervorgeht, wird unser Gift bei diesen Thieren vom Magen-Darmkanal aus im Gegensatz zu andern Saponinsubstanzen sehr leicht resorbirt; dem entsprechend unterscheidet sich das Agrostemma-Sapotoxin von den andern Saponinsubstanzen, auch bei Subcutanapplication, indem es bei Katzen keine localen Erscheinungen hervorruft, sondern resorbirt wird. Ja selbst Nagethiere, die bei Eingabe per os nach den Versuchen von Lehmann und Mori und von mir vollständig gesund bleiben, sterben bei Subcutanapplication.

Versuch 26. Einem kleinen Hasen von 500 g werden 20 mg Agrostemma-Sapotoxin unter die Haut gespritzt, d. h. pro Kilo Thier **40 mg.**

IX. 4. Injection.

5. Das Thier sitzt traurig und nimmt keine Nahrung. Am Abend desselben Tages erfolgt der Tod.

Section: Unter der Hautdecke an den abhängenden Stellen des Körpers eine Ansammlung von wässrigem ödemähnlichen Fluidum. Die Einstichstelle mit Sicherheit nicht nachweisbar. Eiter ist nirgends vorhanden. In der Bauchhöhle sehr geringe Mengen desselben Fluidums, welches die Därme und das Bauchfell glänzend hell erscheinen lässt. Entzündliche Stellen nirgends wahrnehmbar. Einige Blutungen in der linken Kammer unter dem Endocard, ebenso auch einige im rechten Ventrikel. Nieren normal.

Versuch 27. Einem Hasen von 600 g wird subcutan 12 mg Agrostemma-Sapotoxin eingespritzt, d. h. pro Kilo Thier **20 mg.**

Der Tod tritt nach drei Tagen ein.

Section: Unter der Bauchhaut starke Blutaustritte. Die oberflächlich gelegenen Stellen des Dünn- und Blinddarms von Aussen röthlich-schwarz verfärbt. Beim Aufschneiden zeigt sich die Schleimhaut von zahlreichen, stecknadelkopfgrossen Blutungen durchsetzt. Die den Bauchdecken anliegende Stelle des Blinddarms sieht auf der Innenseite schwarz aus und lässt eine zum Theil nekrotisirte und stark ödematös verdickte Schleimhaut erkennen. Im rechten Ventrikel in der Klappe zum Vorhof hin mehrere Blutaustritte. Nieren intact.

Versuch 28. Hase von 500 g erhält subcutan 5 mg Agrostemma-Sapotoxin, d. h. pro Kilo Thier **10 mg.**

Tod nach 2 Tagen.

Section: In der Bauchhöhle findet sich eine wässerige Flüssigkeit. Im rechten Ventrikel namentlich nach oben hin, d. h. zum Vorhof zu, mehrere Blutaustritte. Darm etwas injicirt. Nieren ohne Veränderung.

Versuch 29. Eine weisse Ratte von 100 g erhält subcutan 2 mg Gift, d. h. pro Kilo Thier **20 mg.**

IX. 19. 11 h. Injection.

3 h. Dyspnoë, Krämpfe.

IX. 20. Häufig Anfälle von starken Krämpfen.
21. Ratte so schwach, dass sie kaum ihr Gleichgewicht halten kann.
22. Somnolenz; Thier lässt sich durch Klopfen an der Glocke im Schlafe nicht stören.
23. Seitenlage, Dyspnoë.
23. 6 h. Tod.

Section: Herz schlaff, mit Blutgerinnseln prall gefüllt. An der Injectionsstelle keine Eiterung bemerkbar. Alle Organe normal.

Versuch 30. Einem weissen Kaninchen von 1600 g werden 10 mg Agrostemma-Sapotoxin unter die Haut gespritzt, d. h. pro Kilo Thier **6,2 mg.**

Gleich nach der Injection ist das Kaninchen ganz munter, nach 2 Tagen verweigert es die Aufnahme von Nahrung. Das Thier wird jetzt aus andern Gründen geschlachtet.

Section: Blutungen im Herzen unter dem Endocard der linken Kammer. Darm ganz normal. Nieren intact. Injectionsstelle nicht nachweisbar.

Diese Versuche zeigen, dass sich das Agrostemma-Sapotoxin bei subcutaner Injection an Herbivoren und Carnivoren in seiner Wirkung von der der Quillajasäure, des Quillaja-Sapotoxins, des levantischen Sapotoxins, des Sapindus-Sapotoxins, des Senegins und des Cyclamins sehr wesentlich unterscheidet. Während nämlich alle diese Saponinsubstanzen nicht zur Resorption kommen, sondern Nekrose oder Eiterung erregen, wird das Agrostemma-Sapotoxin ohne Eiterung zu machen, schnell resorbirt und bedingt schwere Allgemeinerscheinungen, die sich von denen nach intravenöser Application nicht unterscheiden.

VII. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf den Blutdruck.

Versuch 31. Eine Katze von 3000 g wird aufgebunden, rechts die Carotis communis und links die Vena jugularis blossgelegt, die erste mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gesetzt und in die zweite eine Injectionscanüle befestigt. Das Thier wird nun tracheotomirt, künstliche Athmung eingeleitet und von Zeit zu Zeit Agrostemma-Sapotoxin intravenös eingespritzt. T. bedeutet die Zeit, Bd. den Blutdruck, P. die Pulsfrequenz pro Minute und R. die Respiration. Die zur Injection benutzte Giftlösung war einprocentig.

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
10 h. 23 m.	140—160	168	34	
24 m.	140—160	166		
25 m.	140—160	166		
26 m.	140—160	168		
27 m.				Injection von 13 mg Gift.
28 m.	140—160	168	34	
29 m.	140—160	168	34	
30 m.	140—160	168		
31 m.	140—160	176	32	
32 m.	160—170	176		

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
10 h. 33 m.	160—170	176		
33 m.	160—170	180		
34 m.	160—170	178	32	
35 m.	160—170	180		
36 m.	160—170	184	32	
37 m.	160—180	188	33	
38 m.				Injection von 13 mg Gift.
39 m.	160—170	186	33	
40 m.	170—180	196		
41 m.	170—180	196		
42 m.	160—180	176	33	
43 m.	150—160	176	34	
44 m.	160—170	192	36	
45 m.	160—170	220	36	
46 m.	160—180	192	36	
47 m.	160—170	192		
48 m.	160—170	192		
49 m.				Injection von 13 mg Gift.
50 m.	160—170	180	35	
51 m.	160—170	172		
52 m.	160—170	156	36	
53 m.	170—180	144		
54 m.	160—170	164		
55 m.	160—170	160	35	
56 m.	160—170	160	35	
57 m.	160—170	160		
58 m.	160—170	158	36	
59 m.				Injection von 13 mg Gift.
11 h. 0 m.	180—200	184	38	
1 m.	180—200	180		
2 m.	180—190	170		
3 m.	190—200	120		
4 m.	150—160	138	38	
5 m.	160—170	130		
6 m.	150—170	124		
7 m.	150—170	144		
8 m.	150—170	162		
9 m.	160—180	160	44	
10 m.	160—170	156		
11 m.	150—160	136		
12 m.	160—170	132		
13 m.	160—170	136		
14 m.	170—180	136	38	
15 m.				Injection von 13 mg Gift.
16 m.	190—200	106	46	
17 m.	160—170	112		
18 m.	150—160	128		
19 m.	150—160	126	46	
20 m.	140—160	126	46	
21 m.	140—160	144		
22 m.	140—160	138	45	
23 m.	140—160	136		
24 m.	150—160	170		
25 m.	150—160	172	42	
26 m.				Injection von 13 mg Gift.
27 m.	180—190	152	44	
28 m.	150—170	144		
29 m.	150—170	150		
30 m.	160—170	150	44	

T.	Bd.	P.	R.	Bemerkungen.
11 h. 31 m.	140—150	154		
32 m.	140—150	156		
33 m.	140—150	148	40	
34 m.	150—160	148		
35 m.	150—160	136		
36 m.	150—160	156		
37 m.	150—160	160	42	
38 m.				Injection von 13 mg Gift.
39 m.	160—170	130		
40 m.	160—170	130		
41 m.	140—150	132	44	
42 m.	140—160	124		
43 m.	130—140	120		
44 m.	140—150	136		
45 m.	140—150	164	44	
46 m.	130—140	144		
47 m.	120—140	172	46	
48 m.	140—150	144		
49 m.	140—150	144		
50 m.	150—160	144		
51 m.	150—160	150	44	
52 m.	150—160	140		
53 m.	130—140	148		
54 m.	130—140	150	46	
55 m.				Injection von 13 mg Gift.
56 m.	160—170		68	
57 m.	160—170			
58 m.	160—170	130	66	
59 m.	140—150	110	64	
12 h. 0 m.	140—150	110		
1 m.	140—150	108		
2 m.	130—140	120		
3 m.	140—150	120		
4 m.	140—150	140	62	
5 m.	140—150	150		
6 m.	130—140	150		
7 m.	130—140	148		
8 m.	130—140	146		
9 m.	140—150	150	64	
10 m.	140—150	148	64	
11 m.	130—140	140		
12 m.	140—150	140		
18 m.	130—140	140		Lässt blutigen Harn.
1 h. 45 m.	130—140	146	20	
2 h. 10 m.	120—130	120		
11 m.	120—130	120	54	
15 m.	130—140	130	50	
30 m.	65	120	54	Lässt wieder blutigen Harn.

Versuch abgebrochen. Dauer desselben 4 Stunden. Im Ganzen erhielt die Katze 91 mg Agrostemma-Sapotoxin, d. h. pro Kilo **30 mg.**

Die Katze wird entblutet.

Section: Darm überaus blass, ebenso die Harnblase, welche reichliche Mengen blutigen Harns enthält, derselbe ist jedoch lackfarbig. Magen auch blass. In der linken Herzkammer, unter dem Endocard zahlreiche Blutaustritte, welche zum Theil 1 mm tief in die Muskelsubstanz eindringen und fast die ganze innere Fläche der Wandung bedecken. In der rechten Kammer nur einzelne spärliche Blutaustritte.

Dieser Versuch zeigt, dass ganz wie beim levantischen und beim Quillaja-Sapotoxin der Blutdruck selbst durch mehr als tödtliche intravenös applicirte Dosen unseres Giftes nicht sofort herabgesetzt oder sonst wie beeinflusst wird. Auch Puls und Respiration zeigen in den ersten Stunden nichts Bemerkenswerthes.

VIII. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf überlebende Organe von Warmblütern.

Versuch 32. Nieren eines eben geschlachteten Ochsen, welche mit dem verdünnten Blute desselben Thieres in der von Prof. Kobert und seinem Schüler Thomson angegebenen Weise durchströmt wurde.

Zeit.	Durchgeflossene Blutmenge in ccm.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ durchfloss.	Zeit.	Durchgeflossene Blutmenge in ccm.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ durchfloss.
Normales Blut.			Gift derselben Concentration.		
4 h. 20 m.	50,0				
21 m.	62,0		4 h. 37 m.	65,0	
22 m.	58,0		38 m.	75.0	14,0 mg.
23 m.	58,0		Normales Blut.		
24 m.	60,0				
25 m.	55,0		39 m.	85,0	
26 m.	50.0		40 m.	50,0	
27 m.	50.0		41 m.	43,0	
28 m.	45.0		42 m.	45,0	
29 m.	45,0		43 m.	40,0	
30 m.	45,0		Gift derselben Concentration.		
20 mg Gift : 200 ccm Blut.					
31 m.	65,0	6,5 mg.	44 m.	66,0	
Normales Blut.			45 m.	74,0	14,0 mg.
32 m.	70,0		Normales Blut.		
33 m.	60,0		46 m.	60,0	
34 m.	60,0		47 m.	40,0	
35 m.	55,0		48 m.	30,0	
36 m.	55,0				

Versuch unterbrochen.

Dieser Versuch zeigt, dass unser Gift ganz in gleicher Weise wie die in der vorigen Arbeit untersuchten drei Saponinsubstanzen die Blutgefässe binnen einer Minute zur Erweiterung bringt. Wegen der Deutung dieser Erscheinung verweise ich auf meine S. 87 gemachten Angaben, die auch hier zutreffen.

IX. Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins auf niedere Thierorganismen.

Versuch 33. Es werden die in einem Katzendarm gefundenen Ascariden (Ascaris lumbricoides) und Tänien (Taenia cucumerina) in zwei Gläser vertheilt. Zu einem Glase wird nur reine physiologische Kochsalzlösung, zum andern $^1/_{10}$%ige Agrostemma-Sapotoxin in physiologischer Kochsalzlösung gelöst hinzugegeben und beide Gläser bei Körpertemperatur gehalten. Die Tänien schrumpften in der Giftlösung binnen wenigen Stunden zusammen, die Ascariden blieben normal.

Nach 15 Stunden sind die Tänien in der Giftlösung todt, während die Ascariden sich noch ganz normal bewegen.

Nach 21 Stunden sind auch die Ascariden todt. Es hat sich im Glase eine schleimige, zähe, weissliche Flüssigkeit gebildet.

In der physiologischen Kochsalzlösung lebten sowohl die Ascariden, als auch die Tänien zu dieser Zeit noch.

Versuch 34. Mit einer andern Menge Ascariden wurde auf dieselbe Weise verfahren, nur wurde eine Sapotoxinlösung von 1:2000 gebraucht.

Nach 40 Stunden waren die Ascariden in der Giftlösung todt, während die in der physiologischen Kochsalzlösung noch nach 52 Stunden lebten.

Diese Versuche zeigen, dass das Agrostemma-Sapotoxin ein Protoplasmagift ist, welches noch bei 1000—2000facher Verdünnung nicht nur auf Bandwürmer, sondern auch auf die nach v. Schröder's Versuchen so ausserordentlich resistenten Spulwürmer vernichtend einwirkt. In dieser Beziehung übertrifft das Agrostemma-Sapotoxin das levantische Sapotoxin noch bedeutend.

D. Forensisch-toxikologischer Theil.

Die Wirkung des Agrostemma-Sapotoxins erstreckt sich auf sämmtliche Thierarten und auf den Menschen. Wie ich im vorstehenden Theile gezeigt habe, sterben unter seiner Einwirkung Pferde, Kälber, Rinder, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen, Kaninchen, Hühner, Tauben, Kanarienvögel, Ratten, Bandwürmer und Spulwürmer. Nur gegen die Darreichung per os sind die Nagethiere und Wiederkäuer einigermassen unempfindlich.

Vergiftungserscheinungen, die bei Einnahme von Agrostemmamehl oder Agrostemma-Sapotoxin beobachtet werden, sind: Speicheln, Schlingbeschwerden, Erbrechen, Kolik, Durchfall, Mattigkeit, Betäubung und bei manchen Thieren Krämpfe, bei manchen auch Lähmung.

Um Vergiftungserscheinungen mit dem Mehle von Kornrade hervorzurufen, ist nach Cornevin[1])

für das Kalb	2,5 g		pro Kilo Thier
„ das Schwein	1,0 „		
„ den Hund	0,9 „		
„ das Huhn	2,5 „		

[1]) Cornevin, Des plantes vénéneuses. Paris 1887, p. 253.

nöthig. Von den nicht gepulverten Samen ist nach Cornevin das Doppelte nöthig, da erstens das den Samen umgebende Häutchen das giftige Princip nicht enthält und ausserdem ein Theil der Samen unverdaut den Darmkanal passirt. Vergl. auch oben S. 129—136.

Eigenthümlich ist es, dass das radehaltige Futter nicht immer gleich stark giftig wirkt, indem zuweilen selbst sehr grosse Quantitäten von den Thieren ohne Gefahr verzehrt wurden. Ob dies auf Veränderungen oder Zersetzungen des Sapotoxins im Rademehle oder auf eine gewisse Prädisposition (katarrhalische Beschaffenheit etc.) der Darmschleimhaut zurückzuführen ist, oder ob es von der Reinheit der Radesamen von anderen Beimischungen abhängt, da in einzelnen Fällen neben Radesamen Schimmel- und Brandpilze, Lolium- und Lathyrussamen vorgefunden wurde, muss dahingestellt bleiben.

An Menschen sind Vergiftungserscheinungen mit Kornrademehl sehr wenig beobachtet worden. Mit grosser Wahrscheinlichkeit führten Tardieu, Chevallier und Lassaigne[1]) den Tod einer 35jährigen Frau und ihres 17 Monate alten Kindes in Chatellevault auf den Genuss von stark radehaltigem Brode zurück, da bei der Section im Magen und Darm grosse Mengen von Rade sich vorfanden.

Einen zweiten Fall von Radevergiftung beobachtete Bellaud[2]). In einem Dorfe erkrankten 5 Bewohner von 14—21 Jahren ohne besondere Veranlassung unter Unbehagen, Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, frequentem Puls; zwei der Patienten wurden schliesslich komatös. In dem genossenen Getreide fanden sich reichliche Rademengen.

H. Schulze[3]) berichtet, dass die Landbewohner das Mehl der Kornradesamen manchmal zum Schnupfen bei Schwerhörigkeit anwenden. Bei einem Falle dieser Art äusserten sich jedoch sehr üble Wirkungen, indem das Mehl nicht nur örtlich reizte und die Kopfnerven so afficirte, dass starkes Nasenbluten und ein halb bewusstloser Zustand eintrat. Ohne Zweifel handelte es sich hier um eine vom Ohr aus zustande gekommene Sapotoxinvergiftung.

Nach Lewin[4]) genügen schon 30 g Radepulver, um beim Menschen toxische Erscheinungen hervorzurufen.

Lehmann und Mori, die experimentell die Wirkung des Radenmehls auf den Menschen untersuchten, fanden, dass eine 2—3 g Radepulver enthaltende Brodportion nicht nachtheilig wirke, während 3—5 g des Pulvers für den Menschen schon genügend ist, um eine leichte Intoxication hervorzurufen. Diese Intoxication bestand in Uebelkeit, Aufstossen, Kopfschmerzen, Dyspepsie, unangenehmem Geschmack im Munde, Kratzen im Halse, belegter Zunge, Heiserkeit und Husten mit verstärkter Schleimsecretion. Man darf daraus schliessen, dass das Agrostemma-Sapotoxin auch beim Menschen vom Magen-Darmkanal aus leicht resorbirt wird und schon in Dosen von 0,1 g sehr unangenehm empfunden wird.

---

[1]) Annales d'hygiène, 1852, p. 350.
[2]) Citirt nach Malapert und Bonneau.
[3]) Schulze, l. c., Bd. 55, p. 298.
[4]) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie (Wien 1885), p. 368.

Danach ist also die Kornrade für uns Menschen gefährlicher als die Quillajarinde, als die weisse und rothe Seifenwurzel und als die Seifennüsse.

Es ist von der russischen Regierung der Militär-Intendantur gestattet, Mehl und Brod für das Heer mit einem 0,5 %igen Zusatz von Kornrade zu kaufen. Da der Soldat 1200 g Brod täglich bekommt, so erhält er also damit 6,0 g Kornrade, eine Menge, die schon recht starke Intoxicationen hervorzurufen im Stande ist. Gerade deshalb hat mir Prof. Kobert das vorliegende Thema zur Bearbeitung gegeben. Ich hoffe, durch meine Arbeit meinem Vaterlande genützt zu haben.

Ueber den forensisch-toxikologischen Nachweis des Kornradenmehles habe ich S. 115 schon gesprochen. Derselbe kann auf chemischem, mikroskopischem und auf spectroskopischem Wege geliefert werden. Betreffs der letztgenannten Methode, welche von Uffelmann[1]) eingeführt worden ist, verweise ich auf meine Angaben auf S. 108 dieses Bändchens.

Tafelerklärung.

Fig. I. Der Same der Kornrade, 20mal vergrössert. a. Anhaftungsstelle des Samens.

Fig. II. Nach der Krümmungsebene durchschnittener Same. a. Würzelchen des Embryo; b. Stengelchen desselben; c. Knöspchen (plumula); d. Keimblätter; e. Sameneiweiss (Mehlkörper); f. Samenschale; g. Anhaftungsstelle des Samens.

Fig. III. Durchschnitt durch das Würzelchen und die Keimblätter. Die Buchstaben bezeichnen dasselbe, wie in Fig. II.

Der sapotoxinhaltige Embryo ist in Fig. II u. III violettroth gefärbt, eine Färbung, wie sie sich an Schnitten des Samens durch concentrirte Schwefelsäure hervorrufen lässt.

Fig. IV. Einige Oberhautzellen in der Flächenansicht. Vergrösserung 160mal.

Fig. V. Innenhaut der Samenschale in der Flächenansicht. p. Parenchym, e. Epithel. Vergrösserung 160mal.

Fig. VI. Querschnitt durch die Samenschale. o. die Oberhaut; p. Parenchym; e. Epithel; E. das Endosperm mit zwei grösseren Stärkekörpern st und zahllosen winzigen Stärkekörnchen. Vergrösserung 160mal.

Fig. I, II und III sind nach Natanson (Dissert. St. Petersburg 1867), Fig. IV, V und VI nach J. Möller (Real-Encyclopädie der gesammten Pharmacie, Bd. 1, p. 185) gezeichnet.

Da die Arbeit von Natanson in Deutschland keine allgemeine Verbreitung gefunden hat, so hielt ich die Reproduction seiner Abbildungen für nicht überflüssig. Die rothe Färbung des Embryo findet sich bei ihm übrigens nicht. Die schönen Möller'schen Schnitte ergänzen die von Natanson in vortrefflicher Weise.

---

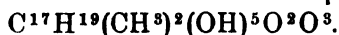
[1]) Archiv für Hygiene 1884, p. 201.

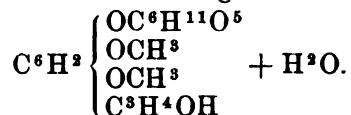
Schlusswort des Herausgebers.

Mit den beiden vorstehenden Arbeiten ist eine sich über fünf Jahre hinziehende Untersuchung unseres Institutes zu einem theilweisen Abschluss gekommen. Es hat sich nachweisen lassen, dass der einheitliche Begriff Saponin, von dem noch jetzt viele chemische Lehr- und Handbücher sprechen, für die Pharmakologie nicht mehr existirt, und dass dies Wort, welches höchstens als Collectivbegriff noch anwendbar ist, auch aus den Preislisten von Merck, Gehe, Trommsdorff etc. ganz gestrichen und durch die Worte Quillaja-Sapotoxin, Quillajasäure etc. ersetzt werden muss. Zum mindesten müsste bei Aufführung unter dem Namen Saponin die Droge, aus welcher es gewonnen wurde, und die Methode der Darstellung kurz angegeben werden. Ohne diese Zusätze ist ein Handelssaponin werthlos. Wir haben es nämlich bei den sogen. Saponinen mit Reihen von Körpern zu thun, welche nach mehreren allgemeinen Formeln zusammengesetzt sind. Eine dieser Formeln, welche der Herausgeber hier zum ersten Male veröffentlichen lässt, scheint $C^nH^{2n-8}O^{10}$ zu sein. Von der Reihe der zu dieser Formel gehörigen Glieder sind wenigstens drei bekannt. Das bekannteste derselben, das Saponin von Ed. Stütz, hat die Formel $C^{19}H^{30}O^{10}$, welche dieser Autor selbst im Stande war, zu specificiren zu

$$C^{19}H^{25}(OH)^5O^2O^3.$$

Wenn die Analysen der vorstehenden Arbeit richtig sind, so haben wir ein gewisses Recht, in dieser Formel zwei Methylgruppen zu vermuthen und können sie daher weiter specificiren zu

$$C^{17}H^{19}(CH^3)^2(OH)^5O^2O^3.$$

Das unterste Glied unserer Reihe, welchem den Analysen zufolge die Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$ zukommt[1]), theilt diese Formel mit dem krystallisirten Syringin, welches nach den eingehenden Untersuchungen von G. Körner[2]) als Oxymethylconiferinhydrat aufgefasst werden muss und demnach folgende Structurformel besitzt:

$$C^6H^2\begin{cases}OC^6H^{11}O^5\\OCH^3\\OCH^3\\C^3H^4OH\end{cases} + H^2O.$$

Wie unsere Substanzen von der Formel $C^{17}H^{26}O^{10}$ ist auch das Syringin ein Glycosid, welches ebenfalls mit concentrirter Schwefelsäure eine characteristische Farbenreaction bildet. Ob noch weitere Analogien zwischen beiden bestehen, muss später festgestellt werden.

Es ist nun von grösstem Interesse, dass für jedes Glied unserer Reihe sich mehrere Substanzen haben ausfindig machen

---

1) Bestimmungen der Molekülgrösse wurden erst während des Drucks dieses Bändchens unternommen; dieselben werden in der Arbeit des Herrn v. Schulz in einem der nächsten Bändchen veröffentlicht werden.

2) Atti del R. Istituto Lombardo 1888; Enciclopedia Chimica diretta dal prof. Guareschi, vol. 6, 1890, p. 240.

lassen, welche nicht nur bei der Elementaranalyse identische Zahlen geben, sondern sich auch bei allen chemischen Reactionen gleich verhalten, bei pharmakologischer Prüfung aber enorme Verschiedenheiten in der Intensität der Giftigkeit zeigen; ja eine der Substanzen, das Agrostemma-Sapotoxin, zeigt auch qualitativ ein von den übrigen Saponinen verschiedenes physiologisches Verhalten, indem es vom subcutanen Gewebe und vom Magen-Darmkanal aus resorbirt werden kann. Dies ist in chemischer und pharmakologischer Beziehung gleich wichtig. In chemischer Hinsicht mahnt es uns, Substanzen, welche gleiche elementare Zusammensetzung zu haben scheinen und weder in physicalischer noch in chemischer Hinsicht verschiedene Eigenschaften zeigen, nicht etwa vorschnell als identisch zu bezeichnen. In pharmakologischer Beziehung mahnt es uns, die Frage der Getreideverunreinigung durch Kornradesamen von Neuem zu untersuchen und möglichst ernst zu nehmen, denn die Kornrade wird durch den Nachweis der Resorbirbarkeit ihres Sapotoxins zu einem gefährlichen Gifte.

Leider enthält nun der Kornradesamen neben dem Gifte noch eine erhebliche Menge von Nährstoffen, und die Versuchung, diese Samen als Nahrung für Menschen und Vieh zu verwenden, kehrt daher seit Alters fortwährend wieder. Nun haben zwar Lehmann und Mori gezeigt, dass sich das Gift auf eine sehr einfache Weise, nämlich durch Rösten des Mehles in eisernen Pfannen, unschädlich machen lässt; indessen ist diese Massnahme bis jetzt noch nicht ins Volk gedrungen und kann dem Einzelnen durch kein Gesetz aufgenöthigt werden. Es scheint mir daher richtig, eine andere Möglichkeit, welche vorhanden ist, anzudeuten. Wie man nämlich aus Fig. II und III unserer Abbildung ersieht, findet sich im Centrum der roth gezeichneten giftigen Samenpartie ein ganz ungiftiger Kern, welcher ein schneeweisses, überaus feines Mehl liefert, das ganz ungiftig ist. Es kommt nur darauf an, durch ein Gesetz den Müllern ein Schrotverfahren aufzunöthigen, welches nicht nur die schwarze Schale, sondern auch die vom giftigen Embryo gebildete Randpartie des Samens nach Möglichkeit mit ablöst. Man erhält dann einen ungiftigen Kern, welcher aus wohlschmeckendem, gut verträglichem Stärkemehl besteht. In Russland, wo nach Orlow[1]) beträchtliche Mengen von Kornraden wachsen, mischt man, da selbst für die Mehllieferungen an die Armee Beimischung von 0,5 % Kornrademehl gesetzlich gestattet ist, für die Civilbevölkerung ganz ungenirt, ja bona fide dem Getreide beträchtliche Mengen von Kornradesamen zu, so dass Orlow eine Beimengung von 10 % Kornradebestandtheilen zum Brode als häufig bezeichnet. Dazu stimmt, dass die grossen russischen Getreidehändler, welche den Weltmarkt versorgen, der Ansicht sind, dass das kornradehaltige Getreide ein „schöneres" Mehl liefere, als das von Kornrade freie. Ich bezweifle die Richtigkeit dieser Ansicht, was das Aussehen des Mehles anlangt, nicht; aber dem Glauben an die Unschädlichkeit solchen Mehles muss ich auf Grund vorstehender Arbeit entschieden

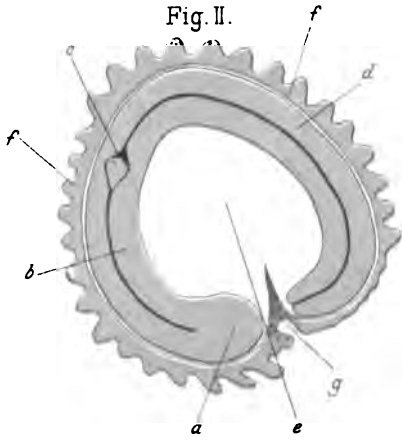
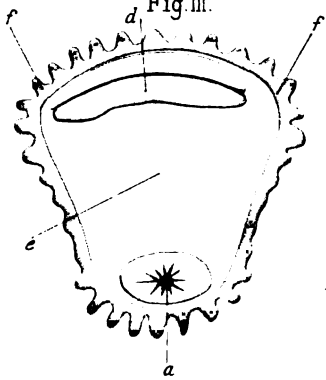
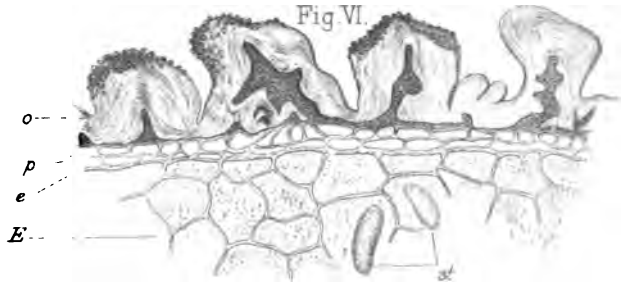
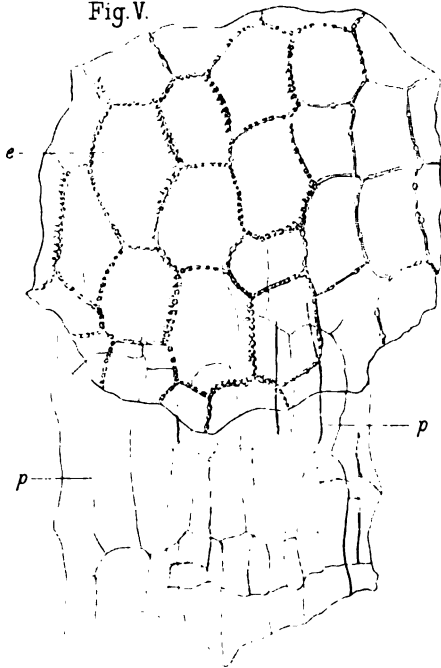
---

[1]) Untersuchungen des ungemahlenen Getreides und des Mehles etc. aus dem Gouvernement Wjatka. Kasan 1891.

entgegentreten. Ich will gern zugeben, dass bei der beträchtlichen Hitze des Backofens ähnlich wie in den Versuchen von Lehmann und Mori ein Theil des Agrostemma-Sapotoxins entgiftet wird; die Gesammtmenge desselben aber verschwindet nach den von mir untersuchten Brodproben nicht. Ferner wird ein grosser Theil des auf den Weltmarkt kommenden Mehles überhaupt nicht der Backofenhitze ausgesetzt, sondern anderweitig bei niederer Temperatur zu Speisen verarbeitet. Ich meine daher, dass die Hygieniker und Pharmakologen gemeinsam darauf dringen müssen, kornradehaltiges Getreide erst nach dem oben genannten Schroten der abgesonderten Kornraden zum Vermahlen zuzulassen. Das gewonnene Schrot ist nach Lehmann und Mori zu rösten und dann eventuell als Viehfutter zu verwenden, wofern man es nicht besser als Düngemittel verwenden kann.

Für Russland sind die nöthigen Schritte zur gesetzlichen Regelung der Kornradefrage durch den Herausgeber bereits eingeleitet; möchten andere Staaten in dieser Beziehung nicht hinter Russland zurückbleiben!

Während des Druckes dieses Bändchens erschienen noch drei auf die Saponinfrage bezügliche Mittheilungen, welche leider nicht mehr berücksichtigt werden konnten, nämlich eine von Hesse, eine von Kiliani und eine vom Naturwissenschaftlichen Verein für Sachsen und Thüringen. Vielleicht findet sich später Gelegenheit, auf diese einzugehen.

Die Tafelerklärung findet sich auf Seite 145.

Lith. Anst. v. A. Eckstein Stuttgart

ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

VII.

MIT 5 ZINKOGRAPHIEN IM TEXT UND 3 FARBIGEN TAFELN.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1891.

SEINEM HOCHVEREHRTEN GÖNNER UND EHEMALIGEN CHEF,

HERRN

PROF. D[R.] FRIEDRICH GOLTZ,

DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU STRASSBURG,

IN AUFRICHTIGER DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber die Verwendbarkeit des Basch'schen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Thieren. Von Basil Rosen.

Mit 3 Zinkographien im Text.

II. Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Von Nicolai Damaskin.

Mit 2 Zinkographien im Text.

III. Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Von John Kumberg.

IV. Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen. Von Chr. Busch.

V. Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Von Eugen Stender.

Mit 3 farbigen Tafeln.

VII. Zur Kenntniss der Oxalsäure und einiger Derivate derselben. Von Paul Krohl.

I.

Ueber die Verwendbarkeit des Basch'schen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Thieren.

Von

Dr. **Basil Rosen** aus Odessa.

Mit 3 Zinkographien im Text.

Die bis auf den heutigen Tag auf dem Gebiete des Thierexperimentes zur Bestimmung des Blutdrucks üblichen Methoden, gleichviel ob derselbe durch Flüssigkeitssäulen oder durch Dehnung elastischer Federn gemessen wird, haben trotz ihrer ausserordentlichen Bedeutung für die medicinische Forschung noch manche empfindliche Lücke in der Ergründung wichtiger Probleme hinterlassen, und zahlreiche am Krankenbette beobachtete Veränderungen des Blutdrucks harren noch der aufklärenden Thierversuche, einstweilen für Hypothesen ein weites Feld bietend. Es sei hier beispielsweise auf die Fragen über die Entstehung der Blutdruckssteigerung bei der acuten und chronischen Nephritis, auf das Verhalten des Blutdrucks bei chronischer Bleivergiftung, auf die complicirten Verhältnisse des Blutdrucks bei compensirten und nicht compensirten Klappenfehlern mit und ohne gleichzeitige Darreichung von Arzneisubstanzen, endlich auf die Beziehungen des Fiebers zum Blutdruck und auf viele andere Fragen hingewiesen, welche die Beobachtung am Krankenbette längst aufgeworfen, das Thierexperiment aber noch nicht beantwortet hat.

Der Grund, welcher die Beantwortung dieser Fragen an Thieren bisher verhindert hat, liegt auf der Hand. Die Erscheinungen am Kranken entwickeln und modificiren sich allmählig im Verlaufe von Wochen und Monaten; beim Thierversuche dagegen sind wir genöthigt nach einer Reihe recht gewaltsamer, ja roher Eingriffe, wie es das Knebeln und Aufbinden des Thieres, die Präparation der Gefässe und Nerven und das Einbinden der Canüle in eine doch mit Nerven versehene Arterie leider sind, uns mit Beobachtungen der Blutdruckhöhe zu begnügen, welche höchstens auf ein paar Stunden ausgedehnt

werden können und welche durch jede Bewegung des Thieres, sowie durch die meisten jetzt käuflichen Curaresorten aufs Empfindlichste gestört werden. Die Unzweckmässigkeit, ja Unmöglichkeit, das Entstehen chronischer Veränderungen vermittelst solch acuter Eingriffe zu ergründen, ist selbstverständlich. Es wäre demnach wünschenswerth, ein Verfahren ausfindig zu machen, welches uns in die Lage versetzte, den Blutdruck am Thiere ohne besondere quälende und krankmachende Eingriffe beliebig lange und beliebig oft zu messen, oder wenigstens die Schwankungen desselben innerhalb einiger Wochen ceteris paribus in genügend exacter Weise zu registriren.

Nun besteht bereits seit 10 Jahren eine von Professor S. v. Basch in Wien eingeführte Methode, den Blutdruck am Menschen vermittelst eines vom Erfinder „Sphygmomanometer“ genannten Apparates [1]) zu messen; derselbe erfreut sich unter den klinischen Forschern einer ausgedehnten Verbreitung, und mit demselben sind bereits sehr zahlreiche Untersuchungen an Gesunden und Kranken angestellt worden.

Es schien daher Professor Kobert angezeigt, zu untersuchen, ob sich die Methode von Basch, die von den am Thier arbeitenden Forschern [2]) im Allgemeinen bisher links liegen gelassen wurde, vielleicht doch auf das Thierexperiment übertragen liesse, und er beauftragte mich zu ermitteln, inwiefern sich das Sphygmomanometer von Basch für die Zwecke der experimentellen Medicin verwendbar erweisen könnte. Es wäre ja auch in Anbetracht der grossen Popularität des Apparates unter den Klinikern wünschenswerth, denselben einer gründlichen, auf Experimente gestützten Controlle zu unterziehen, da dies gerade mit den am allerverbreitetsten neuen Modificationen dieses Apparates bis jetzt nur in sehr geringem Masse der Fall gewesen. Professor Kobert hatte die Idee der Prüfung des Basch'schen Apparates schon als Assistent des physiologischen Institutes zu Strassburg (unter Professor Goltz) gefasst, liess sie damals aber wieder fallen, weil die damals übliche Modification des Apparates ihm nicht sehr passend zu sein schien. Er kam aber sofort auf seinen Gedanken zurück, nachdem der Basch'sche Apparat zeitgemäss verbessert worden war.

I. Ueber das Princip des Basch'schen Apparates und seine Handhabung.

Das Princip des Basch'schen Apparates beruht darauf, dass der hydrostatische oder aërostatische Druck, welcher nothwendig ist, um

[1]) Da der Apparat vom Erfinder nicht als das, sondern als der Sphygmomanometer bezeichnet wird, so muss ich das Wort auch als Masculinum gebrauchen, obschon mir das Neutrum passender erscheinen will. Das Wort bedeutet buchstäblich übersetzt Pulsdruckmesser, was für diejenigen modernen Mediciner wohl nicht überflüssig zu bemerken ist, welche verkehrter Weise asphyktisch mit athemlos zu übersetzen gewohnt sind.

[2]) Das doch sehr ausführliche Lehrbuch der Physiologie von Wagner-Funke-Gruenhagen fertigt noch in seiner neuesten (siebenten) Auflage (Hamburg 1885) den Basch'schen Apparat und alle damit gewonnenen Ergebnisse mit 5 Zeilen ab (Bd. 1, p. 121).

von aussen her ein von Flüssigkeit durchströmtes elastisches Rohr bis zum Verstreichen des Lumens zu comprimiren, so gross sein muss, wie der im Inneren des Rohres herrschende Flüssigkeitsdruck, vermehrt um die Grösse des Widerstandes, welches die Wand des leeren Rohres einer dasselbe abplattenden Kraft entgegensetzt. Daraus schliesst Basch, dass der von aussen auf eine pulsirende Arterie gerade bis zum Verschwinden, resp. bis zum eben wahrnehmbaren Wiedererscheinen des Pulses in der peripher von der Compressionsstelle liegenden Strecke auszuübende Gas- oder Flüssigkeitsdruck gleich sein muss dem Blutdrucke + dem Drucke, welcher die leere Arterie bis zum Verschwinden ihres Lumens zu comprimiren im Stande ist. Ist also a der Blutdruck und b der Widerstand der elastischen Arterienwand, welcher bei Compression der leeren Arterie zu überwinden ist, so ist der von aussen bis zum Verstreichen des Arterienlumens auszuübende Druck $= a + b$. Basch hat nun die letztere Grösse (b) bei normalen Radialarterien des Menschen als zwischen 1—5 mm Hg schwankend bestimmt. Da dieser Werth so gering ist, so glaubt Basch, dass er in praxi gar nicht berücksichtigt zu werden braucht.

Es ist einleuchtend, dass das physikalische Princip, auf welchem Basch seinen Apparat construirte, ein vollkommen richtiges ist, und dass es ein glücklicher Gedanke war, aërostatischen oder hydrostatischen Druck zur Messung der Arterienwandspannung zu wählen und nicht etwa Gewichts- oder Federdruck, wie dies bei Waldenburg's Pulsuhr und bei Talma's Tonometer der Fall ist, da der Federdruck von der Grösse und der Form der comprimirenden Oberfläche in unbestimmbarer Weise beeinflusst wird.

Die Idee, den Blutdruck in Arterien durch den sie comprimirenden aëro- oder hydrostatischen Druck zu messen, hatte schon E. J. Marey [1]) im Jahre 1875; jedoch zeigte Basch [2]) die Unzuverlässigkeit der von Marey angewandten Methode. Roy und Brown [3]) benutzten ein ähnliches Princip zur Bestimmung des Blutdrucks an durchsichtigen Membranen (Schwimmhaut des Frosches).

Der von Basch erfundene Apparat, von ihm selbst Sphygmomanometer genannt, besteht aus einer Druckpelotte, welche mit einem Manometer verbunden ist. Der wesentliche Antheil des Apparates ist die Druckpelotte, oder die „flüssige Pelotte", wie sie Basch nennt. Dieselbe hat seit der ersten Publication Basch's einige Modificationen erfahren. In ihrer ersten Gestalt bestand diese flüssige Pelotte aus einem kleinen Glastrichter, über dessen weite Oeffnung eine sehr dünne Kautschukmembran ganz locker aufgebunden war. Darüber kam eine unelastische Hülle aus Leinwand oder Seide, welche ebenfalls unter Vermeidung jedweder Spannung die Kautschukmembran überzog. Die auf diese Weise hergestellte Pelotte, welche ich mit A bezeichnen will, bildete mit Wasser gefüllt und mit einem zwei-

[1]) Travaux du laboratoire de M. Marey, première année, 1875, p. 309.

[2]) Ueber die Messung des Blutdrucks am Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 80.

[3]) Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin vom 15. Februar 1878. Vergl. Roy and Brown, the blood-pressure and its variations in the arterioles, capillaries and smaller veins. Journal of Physiology, Vol. 2, 1877, Nr. 5, p. 323.

schenkeligen Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht die ursprüngliche Gestalt des Sphygmomanometers. Wird eine solche Pelotte gegen eine feste Unterlage gedrückt, so verkleinert sich ihr Volum, während gleichzeitig das Quecksilber im Manometer steigt; da durch die unelastische Hülle eine Ausbauchung der Pelottenmembran und eine Dehnung derselben verhindert wird, so „werden von ihr aus keine oder nur sehr unerhebliche Kräfte sich entwickeln, die der belastenden Quecksilbersäule entgegenwirken. Unter solchen Umständen wird die feste Unterlage den vollen Druck erfahren, den das Quecksilber in dem mit der Pelotte in Verbindung stehenden Manometer anzeigt; mit anderen Worten: es wird die Unterlage so gedrückt werden, als ob die Quecksilbersäule unmittelbar auf ihr lastete" [1]).

Die während der nachfolgenden 2 Jahre von Basch vorgenommenen Modificationen beziehen sich zum Theil auf das Stativ, zum Theil auf den Manometer, der durch ein einschenkliges Rohr ersetzt wurde [2]). Dieselben kommen hier nicht weiter in Betracht. Dagegen erfuhr die Pelotte eine wesentliche Umgestaltung zunächst im Jahre 1883 [3]). Die dünne Kautschukmembran wurde, weil dieselbe das Wasser rasch verdunsten liess, häufig platzte und das Aufbinden derselben umständlich war, durch eine Kappe aus etwas stärkerem Kautschuk ersetzt und auf einen kleinen flachen Metalltrichter, den Rand desselben etwa 0,5 cm überragend, aufgebunden. Um auch den Zweck, den früher der Seidenüberzug erfüllte, zu erreichen, d. h. um zu verhindern, dass die Kautschukkappe bei der Compression sich seitlich ausbauche und spanne, liess Basch dieselbe durch einen beweglichen Metallmantel decken. Eine leicht federnde Spirale sorgt dafür, dass dieser Mantel die Kautschukkappe so überdeckt, dass eine Ausbauchung unmöglich ist. Ich werde diese Form der Pelotte als Modification B bezeichnen. An diesem Apparate sowie an dessen gleich zu besprechender neuester Umgestaltung ist der Quecksilbermanometer durch einen nach dem Princip des Anaeroidbarometer gebauten Metallfedermanometer [4]), welcher, wie der ganze Apparat, mit Wasser gefüllt ist, ersetzt worden. Das Zifferblatt des Manometers ist empirisch von 0—250 mm Quecksilberdruck von 10 zu 10 mm graduirt, gestattet aber auch feinere Ablesungen. Die neueste Modification, welche ich als C bezeichnen will, hat die Pelotte im Jahre 1890 erfahren. Dieselbe besteht jetzt nämlich „aus einem Messingringe, über welchen 2 Kautschukkappen aufgebunden sind. Die eine dieser Kappen, die Pulskappe, besteht in ihrem Seitentheile aus dickerem Kautschuk, nur der Boden derselben, d. i. jener Theil, den man auf die zu comprimirende Arterie aufsetzt, besteht aus dünnem Kautschuk. Die zweite derselben, die Druckkappe, ist aus gleichmässig starker Kautschukplatte verfertigt [5])." Die durch diese beiden Kappen und den Metallring be-

[1]) l. c. p. 87.

[2]) Der Sphygmomanometer und seine Verwerthung in der Praxis. Separat-Abdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift 1887, Nr. 12. Berlin, Hirschwald, 1887, p. 8.

[3]) Ein transportabler Metallsphygmomanometer. Wien. med. Wochenschr. 1883, Separat-Abdruck.

[4]) Fabricirt von der Barometerfabrik von C. Lufft in Stuttgart.

[5]) Aus der dem Apparate beigegebenen Anleitung von Basch. Marienbad 1890.

grenzte Höhlung ist durch einen dünnen und ziemlich starrwandigen Kautschukschlauch von 20 cm Länge mit dem Innern des mit Luft gefüllten Metallmanometers luftdicht verbunden. Die Compression erfolgt so, dass man „die Pulskappe auf die zu comprimirende Arterie aufsetzt und die Druckkappe mit dem Finger einstülpt".

Ganz in ähnlicher Weise hat scheinbar unabhängig davon Potain[1]) den Sphygmomanometer modificirt. Zum Ablesen bedient er sich gleichfalls eines mit Luft gefüllten Metallmanometers, aber anstatt der Basch'schen Pelotte benutzt er einen kleinen, aus 4 Kautschuksectoren geformten ellipsoiden Ballon, dessen vierter, aus sehr dünnem Kautschuk bereiteter Sector auf die Arterie zu liegen kommt und zwar so, dass sein längerer Durchmesser der Gefässrichtung parallel gerichtet ist. Auf die Ergebnisse der Versuche von Potain komme ich im nächsten Kapitel zu sprechen.

Die Handhabung des Sphygmomanometers ist nach Basch folgende. Es handelt sich in erster Linie darum, dass der durch die Pelotte ausgeübte Druck womöglich in toto nur allein die zu comprimirende Arterie trifft; deshalb darf letztere nicht in Weichtheilen vergraben sein, sondern muss auf flacher knöcherner Unterlage ruhen und, nur von dünner Haut und Fascie bedeckt, ganz oberflächlich liegen. Daher eignen sich zur Compression am besten die Radialarterie in der Nähe des Handgelenkes, wo sie gegen das Capitulum andrückbar ist, oder die Temporalis superficialis gleich oberhalb des Jochbogens. Bei Compression der Radialarterie benutzte Basch früher ein dazu geeignetes Brett, an welches die Hand der Versuchsperson in Extension fixirt wurde. Der Apparat selbst wurde vermittelst eines sehr sinnreichen Schraubencompressoriums, welches einem Mikroskopstativ nachgebildet war, auf die Arterie so lange aufgedrückt, bis eine peripher von der Compressionsstelle angebrachte, den Puls anzeigende Vorrichtung den Moment des Verschwindens, resp. des eben wahrnehmbaren Wiedererscheinens des Pulses anzeigte. Zur Vermeidung einer durch den Hohlhandbogen rücklaufenden Pulswelle war das Handgelenk durch einen elastischen Schlauch comprimirt[2]). Für die Apparate neuester Construction empfiehlt Basch selbst ein viel einfacheres Verfahren. Die Pulspelotte wird einfach aus freier Hand auf die entsprechende Arterienstelle aufgedrückt. Bei Compression der Radialarterie soll die Hand im Handwurzelgelenk möglichst gestreckt werden. Peripher von der Pelotte, nahe an deren Rande, wird der Puls mit dem Finger befühlt und gleichzeitig zur Vermeidung der rücklaufenden Welle comprimirt. Potain benutzt dazu noch einen zweiten hart neben dem tastenden aufgesetzten Finger. Das Aufhören und Wiedererscheinen des Pulses unter dem tastenden Finger zeigt den Zeitpunkt der bewerkstelligten, resp. eben gelösten Compression an. „Man braucht also, um die Arterienspannung zu erfahren, nur den Stand des Zeigers zur Zeit des eben merklichen Wiedererscheinens des Pulses abzulesen."

---

[1]) Du Sphygmomanomètre et de la mesure de la pression artérielle de l'homme à l'état normal et pathologique. Archives de Physiologie norm. et pathol., 1889, p. 556.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 93.

II. Die bisher über den Apparat veröffentlichten Arbeiten.

Die Anzahl der mittelst des Basch'schen Sphygmomanometers seit dessen Erfindung gemachten Untersuchungen an Gesunden und Kranken ist bei der grossen Popularität unter den Klinikern, welche er seiner Handlichkeit und zweckmässigen Construction verdankt, eine ausserordentlich grosse. Die bis 1887 in Westeuropa erschienenen Publicationen sind zwar von Basch[1]) selbst zusammengestellt und kurz besprochen worden, die osteuropäischen aber nicht. Ich werde daher alle in chronologischer Reihenfolge besprechen und die bei Basch nicht angeführten neueren Arbeiten, sowie alle aus der russischen Litteratur etwas eingehender behandeln.

Gleich nach der ersten Basch'schen Abhandlung in der Zeitschrift für klinische Medicin erschien in derselben Zeitschrift eine Arbeit von J. Zadek[2]).

Genannter Autor, auf dessen Arbeit noch später zurückzukommen ist, gelangt zunächst zu dem Schlusse, dass der Apparat keine absoluten Zahlen für den Blutdruck angiebt, sondern solche, die in Folge des von den die Arterie bedeckenden Weichtheilen geleisteten Widerstandes wahrscheinlich grösser sind als der Blutdruck[3]). Der Apparat ist daher zur Vergleichung des Blutdrucks bei verschiedenen Personen nur in beschränkter Weise zu verwenden. Der Hauptwerth desselben liegt in der Bestimmung der Blutdrucksschwankungen an derselben Person. Es kommt wenig auf die Richtung an, in welcher die Pelotte comprimirt wird; ebensowenig ist die Form der Pelotte von Belang, es kommt aber sehr auf die richtige Stellung des Handgelenks der Versuchsperson an, da verschiedene Stellungen der Hand ceteris paribus Differenzen im Manometer bis 24 mm Quecksilber abgeben können (160—154—136). Doch lässt sich, die richtige Stellung des Handgelenks bei jeder Messung vorausgesetzt, der Blutdruck bei ein und derselben Person als eine ziemlich constante Grösse erkennen; er unterliegt einer täglichen Periode: am Nachmittag erreicht er sein Maximum (8—15 mm mehr als früh), um gegen Abend wieder zu sinken. Bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten hat Zadek recht vieldeutige Werthe erhalten, doch will er einen Parallelismus zwischen Temperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck constatirt haben und glaubt, dass beim Fieber Momente vorhanden sind, welche die Tendenz haben, den Blutdruck in die Höhe zu treiben; da er nach kalten Bädern ein Sinken des Blutdrucks constatirte, hält er es für wahrscheinlich, dass der erhöhten Blutwärme die blutdrucksteigende Wirkung im Fieber zukommt. Diese Schlüsse Zadek's wurden von Wetzel[4]) einer eingehenden Kritik unterzogen. Ferner fand Zadek, dass der Aufenthalt in comprimirter Luft blutdrucksteigernd wirkt.

Fast gleichzeitig mit der vorliegenden erschien eine später noch zu besprechende Arbeit von Christeller. Dieser Autor bemerkt gleich Eingangs: „Der Apparat ist nicht geeignet, absolute Werthe für den jedesmaligen, bei einem Individuum vorhandenen Blutdruck zu liefern, sondern man muss sich mit approximativen Werthen begnügen und die gewöhnlich nicht weit von einander entfernt liegenden Grenzen der gefundenen Werthe verzeichnen. Sehr wohl aber kann man mit dem Apparate Schwankungen des Blutdrucks unter sonst gleichen Bedingungen, d. i. also jedesmal mit gleichen Fehlerquellen genau angeben." Christeller stellt in Uebereinstimmung mit Zadek die Grenzen der phy-

---

[1]) Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 12 ff.

[2]) Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittelst des Basch'schen Apparats. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, p. 509. — Zuerst als Inaugural-Dissertation Berlin 1880 erschienen.

[3]) cf. Waldenburg, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin 1880, Nr. 7, 8, 10; Berl. klin. Wochenschr. 1880, Nr. 24.

[4]) Ueber Blutdruckmessungen am Menschen unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3, 1881, p. 33 und Inaug.-Diss. Berlin 1880.

siologischen Blutdrucksschwankungen als zwischen 70 und 100 mm Hg liegend, bei ein und derselben Person an der Radialis gemessen, fest; alles was darüber oder darunter liegt, sei pathologisch. Gewöhnlich sind die Grenzen näher einander gerückt: 100—130 mm Hg. Christeller stellte seine Untersuchungen an 19 Patienten an, und zwar an solchen mit Krankheiten des Circulationsapparates, des Abdomens und des Respirationsapparates, ferner an zwei Fällen von chronischer Bleivergiftung: weiter machte er einige Versuche mit Medicamenten an Gesunden und Kranken. Für den Druck bei Mitralinsufficienz fand er bei gestörter Compensation niedere Werthe (70—80 mm), bei guter Compensation Mittelwerthe, bei Herzhypertrophie die höchsten Zahlen (130 – 140 mm). Was die Verhältnisse bei Morbus Brightii betrifft, so fand er bei Nephritis chronica in dem Stadium, wo es zu physikalisch nachweisbaren Veränderungen des Circulationsapparates gekommen ist, insbesondere zu Hypertrophie des Herzens, einen über die Norm sich nicht unbeträchtlich erhebenden Blutdruck; wo dies nicht nachweisbar war, war der Blutdruck normal. Zwei Fälle von chronischer Bleiintoxication zeigten Werthe, welche die obere Normalgrenze überschritten oder ihr sehr nahe standen. Bei seinen Versuchen mit Medicamenten kam Christeller nach zehn Beobachtungen mit Morphium zu dem Ergebniss, dass „bei einem gesunden Individuum eine einmalige Einspritzung von 0,01 Morphium eine Herabsetzung des arteriellen Drucks hervorruft, die fast stets mindestens 20 mm Hg oder darüber beträgt und verschieden lange andauert". Das Ergotin und die Digitalis wirkten blutdruckerhöhend, das Chloralhydrat druckherabsetzend.

In einer in demselben Bande der Zeitschrift für klinische Medicin gedruckten Abhandlung erörtert Basch[1]) seine an 141 Individuen der verschiedensten Art gemachten Messungen; er führt zunächst an, dass im Alter von 20 bis 60 Jahren die mittleren Zahlen weitaus häufiger sind als die niederen und hohen. Er sucht auch zu beweisen, dass unter Berücksichtigung des Alters, der Constitution, der Ernährungsverhältnisse u. s. w. die Einzelmessung statistisch, semiotisch und pathognomonisch verwerthbar sei. Die Frage über das Verhalten des Blutdrucks bei fieberhaften Krankheiten lässt sich nach Basch nicht einfach mit ja oder nein beantworten. Beides könne vorkommen, sowohl Blutdrucksteigerung als Herabsetzung; doch ergiebt sich aus den Beobachtungen Basch's, dass „im Grossen und Ganzen während des Ansteigens der Temperatur Bedingungen obzuwalten scheinen, die das Bestreben haben, den Blutdruck in die Höhe zu treiben".

Homolle[2]) verglich die Apparate von Waldenburg und Basch und giebt letzterem den Vorzug (citirt nach Schapiro).

Rabinowitz[3]) benutzte bei Verwendung des Sphygmomanometers ein ähnliches Verfahren wie Roy und Brown. „In einem einfachen Schraubentourniquet wird die solide Pelotte durch eine metallene Kapsel ersetzt. Letztere ist durch eine dünne Kautschukmembran luftdicht verschlossen und darüber mit einer unelastischen Hülle überzogen. Beide Membranen müssen aber ganz locker aufgebunden werden. Die mit einem Quecksilbermanometer einerseits und mit einem Kautschukballon anderseits in Verbindung stehende Kapsel wird auf die Arterie aufgesetzt und mittelst eines breiten, um den Arm gehenden Bandes befestigt. Das ganze System ist mit Wasser gefüllt. Wird nun der Kautschukballon comprimirt, so spannt sich die vorher collabirte Membran, wird hervorgewölbt und übt einen Druck auf die darunter liegenden Theile aus. Die Kapsel entfernt sich dabei von der Arterie, und eine Compression derselben von Seiten der Kapselränder wird auf diese Weise von selbst verhütet; eine wesentliche Spannung der Membran muss durch Drehung der Schraube des Tourniquets verhindert werden."

Ueber diese Methode äussert sich Basch abfällig, weil durch das Einspritzen von Flüssigkeit ein zu vermeidender Fehler, d. h. die Spannung der Pelottenmembran eingeführt werde[4]). Trotzdem benutzt aber Basch eine ähnliche Methode, um allerdings Luft in die Pelotte zu drücken, bei seinem Apparate der allerneuesten Construction. Auch Rabinowitz schliesst aus seinen Beobachtungen, dass neben der abnorm

---

[1]) l. c. p. 502.

[2]) De la détermination de la pression du sang chez l'homme. Revue de médecine 1881, Nr. 3.

[3]) Blutdruckbestimmungen an unverletzten Gefässen des Menschen und der Thiere. Inaug.-Diss. Königsberg 1881. Vergl. Virchow-Hirsch, Jahrb. 1881, I, p. 204.

[4]) Der genannte Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschr. p. 17.

erhöhten Eigenwärme auch eine Blutdruckzunahme im Fieber vorhanden ist. Aus zahlreichen Druckbestimmungen, welche Rabinowitz auch an der Brachialis gemacht, fand er eine Druckdifferenz gegenüber der Radialis, welche 10—30 mm betrug, gleichgültig ob der Blutdruck im Aortensystem normal oder pathologisch war. Zum Schlusse bemerkt Rabinowitz, dass die Blutdruckmessung an Arterien des Menschen nach der Methode von Roy und Brown oder nach Basch sich zur Bestimmung des absoluten Blutdrucks nicht eigne, wohl aber zu der von Blutdruckschwankungen bei ein und demselben Individuum.

Lenzmann[1]) belastete bei seinen Versuchen den Sphygmomanometer, nach dem Vorschlag von Finkler, derart, dass, wenn die Pelotte auf die Radialis aufgesetzt wurde, diese schon durch das Gewicht des beschwerten Instrumentes unter allen Umständen bis zum Verschwinden des Pulses zusammengedrückt wurde; das so belastete Instrument an einem beweglichen Stativ befestigt, konnte mittelst eines um zwei Rollen gelegten Seidenfadens, der durch eine stellbare Schraube angezogen wurde, gehoben werden, wodurch der durch die Schwere der Pelotte ausgeübte Druck bis zum Wiedererscheinen des Pulses vermindert wurde. Lenzmann beantwortet die Streitfrage über das Verhalten des Blutdrucks beim Valsalva'schen Versuche dahin, dass während des Versuches der Blutdruck um ein Bedeutendes sinkt. Nach dem Valsalva'schen Versuche steigt der Blutdruck über die Norm, und zwar fast um ebensoviel, wie er während des Versuches unter dieselbe gefallen war. Der hohe Blutdruck bleibt eine Zeit lang (wenige Minuten) noch über der Norm und kehrt erst allmählig zu derselben zurück. Während der Inspiration comprimirter Luft sinkt der Blutdruck unter die Norm und bleibt desto länger auf dem niederen Stande, je länger der Gebrauch comprimirter Luft fortgesetzt wurde. Nach einigen Athmungen kehrt der Druck allmählig zur Norm zurück, ohne vorher über seine gewöhnliche Grenze zu gehen, während nach mehreren Athmungen derselbe, bevor er zur Norm zurückkehrt, erst ebenso lange Zeit über das Normale steigt, wie er vorher unter ihm blieb, um dann erst allmählig auf sein früheres Mass zurückzukehren. Durch die Exspiration in comprimirte Luft wird der Blutdruck herabgesetzt. Der niedrige Druck überdauert die Ausathmung um kurze Zeit, um dann entweder sofort auf sein früheres Mass zurückzukehren, oder erst, nachdem er vorher gestiegen war. Bei ein- bis zweimaliger Inspiration verdünnter Luft steigt der Blutdruck während der Inspiration, um seine grösste Höhe erst bei der folgenden Exspiration zu erreichen. Bei länger fortdauernder Inspiration verdünnter Luft kann der Blutdruck derselbe bleiben oder auch fallen, je nach der Dauer des Versuchs und dem Grade der Verdünnung. Eine bedeutende Blutdrucksteigerung ist die Nachwirkung.

Schapiro[2]) fand, dass der Blutdruck, an der Radialis gemessen, im Stehen zwischen 105—135 mm, dagegen in horizontaler Lage zwischen 119—145 mm schwankt. Er betont die Wichtigkeit bei jeder Messung, dem Vorder- und Oberarm dieselbe Stellung zum Horizonte zu ertheilen, da der Druck in der Radialis nach den Gesetzen der Schwere je nach der Lage der Extremität zum Horizonte variirt.

Zu dem gleichen Resultate kam auch Friedmann[3]), welcher auf Grund seiner, unter Controlle von Thierversuchen, ausgeführten Beobachtungen am Menschen fand, dass der Blutdruck im Liegen höher ist als im Stehen.

Stelmachowitsch[4]) fand mittelst des Basch'schen Apparates, dass der Blutdruck zu Beginn einer kalten Einpackung um 6—8° R. steigt, zum Schlusse sinkt; das Sinken überdauert die Einpackung um etwa eine halbe Stunde, worauf der Blutdruck wieder zur normalen Höhe ansteigt.

Arnheim[5]) adaptirte den Sphygmomanometer speciell zur Application an

---

[1]) Ueber den Einfluss transportabler pneumatischer Apparate auf die Blutcirculation des gesunden Menschen. Eine experimentelle Studie mittelst des v. Basch-schen Sphygmomanometers. Inaug.-Diss. Bonn 1881.

[2]) Ueber den Einfluss des Blutdrucks auf die Herzthätigkeit bei Gesunden und in manchen krankhaften Zuständen. Inaug.-Diss. Petersburg 1881. Russisch.

[3]) Ueber die Aenderungen, welche der Blutdruck des Menschen in verschiedenen Körperlagen erfährt. Wiener med. Jahrbücher 1882. Sep.-Abdruck.

[4]) Ueber kalte Einpackungen. Inaug.-Diss. Petersburg 1882. Russisch.

[5]) Ueber das Verhalten des Wärmeverlustes, der Hauptperspiration und des

die Temporalis superficialis; er kommt ebenfalls wie Zadek zu dem Ergebnisse, dass im Fieber der Blutdruck die Tendenz zu steigen zeigt. Er veranlasste Fräulein Doktor A. Eckert[1]), den Blutdruck bei gesunden und kranken Kindern an der Temporalis zu bestimmen. Die Messungen ergaben: 1) Der Blutdruck steigt mit dem Alter der Kinder. 2) Bei gleichem Alter ist der Blutdruck desto grösser, je grösser Körperlänge und Gewicht sind. 3) In der linken Temporalis ist in der grössten Mehrzahl der Fälle der Blutdruck höher als rechts. 4) Ceteris paribus ist der Blutdruck bei Knaben grösser als bei Mädchen. Bei Fiebernden fand Fräulein Eckert: 1) das Fieber wirkt immer mehr oder weniger blutdrucksteigernd; 2) kurzdauernde Fieberprozesse mit raschem Ansteigen der Eigenwärme und deutlicher Krisis wirken bedeutend auf den Blutdruck, indem derselbe mit dem Ansteigen der Temperatur bedeutend steigt, um während der Krisis unter die Norm zu fallen; 3) continuirliche Fieber geben zu Anfang auch eine Blutdrucksteigerung; dauert aber der fieberhafte Zustand lange, so folgt schliesslich immer eine bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks[2]).

Scholkowski[3]) kam auf Grund von 37 Messungen, welche er an 14 Erwachsenen und einem 11jährigen Knaben an der Radialis anstellte, zu dem Ergebnisse, dass heisse Fussbäder (33,5—36° R.) eine Steigerung des Blutdruckes um mindestens 2—5 mm und höchstens um 15—18 mm Hg bewirken, welche noch 15—20 Minuten nach dem Bade anhält.

Jakimow[4]) studirte den Einfluss warmer Bäder auf den Blutdruck. Als Versuchspersonen dienten ihm 25 erwachsene gesunde Männer, bei welchen er nach einem warmen Bade (29°—32° R.), von ½ Stunde Dauer, ein Sinken des Blutdruckes, an beiden Aa. temporales gemessen, im Mittel um 7 mm Hg (min. 0,5 mm, max. 20 mm) beobachtete. Derselbe Autor bestimmte den Mitteldruck für die A. temporalis und fand rechts 118,2, links 121,4 mm Hg[5]).

Lehmann[6]) machte an sich selbst Versuche bei Anwendung von Sitzbädern und fand, dass sowohl solche von 12—16° C., als solche von 32° C. den Blutdruck manchmal um 50 mm Hg erhöhten.

Wetzel[7]), welcher unter der bewährten Leitung von Riegel arbeitete, verglich die mit dem Basch'schen Apparate an Fiebernden gewonnenen Druckwerthe mit den gleichzeitig aufgenommenen Pulscurven. Im Gegensatze zu Zadek, dessen Versuche er einer scharfen Kritik unterzieht, fand er, dass in allen Fällen jedesmal die Temperaturerhöhung sofort von einem Sinken des Blutdrucks begleitet war, um mit Rückkehr zur normalen Temperatur wieder einem höheren Druckwerthe, wenn auch nicht stets sofort bis zur Norm, Platz zu machen; im Wesentlichen hat sich eine Uebereinstimmung der sphygmomanometrischen Beobachtungen mit den sphygmographischen ergeben.

Lazarus und Schirmunski[8]) erblicken im Sphygmomanometer einen Apparat, der „ganz genau die Veränderungen des Blutdrucks bei derselben Person veranschaulicht". Sie constatiren, dass beim Aufenthalt in verdünnter Luft die Blutdruckcurve gleich von Anfang an die deutlich ausgesprochene Tendenz zu sinken zeigt, dass dieses Sinken mehr oder weniger lange das Studium der constanten Luftverdünnung überdauert und gewöhnlich zum Schlusse des Versuchs abnimmt.

Silva[9]) fand, dass der Blutdruck nach einem Aderlasse sinkt, dass

---

Blutdrucks bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5, 1882, p. 363.

[1]) Blutdruckmessungen an Kindern mit dem Sphygmomanometer von Basch. Wratsch 1882, Nr. 17, p. 277. Russisch.

[2]) Citirt nach Arnheim l. c. p. 409.

[3]) Zur Frage über die Wirkung heisser Fussbäder. Inaug.-Diss. Petersburg 1882. Russisch.

[4]) Zur Lehre von den warmen Bädern. Inaug.-Diss. Petersburg 1883. Russisch.

[5]) l. c. p. 52 u. 53; cf. Eckert und Arnheim l. c.

[6]) Blutdruck nach Bädern. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 5, 1883, p. 206.

[7]) Ueber den Blutdruck im Fieber. Ibidem p. 323.

[8]) Ueber die Wirkung des Aufenthalts in verdünnter Luft auf den Blutdruck. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7, 1884, p. 299.

[9]) Dell' azione di salasso sulla pressione sang. nell' uomo. Rivista clinica di Bologna 1883. Citirt nach Basch.

dieses Sinken binnen 1/4—1 Stunde sein Maximum erreicht und noch 3—5 Stunden später anhält. Bei Blutentziehungen, die ein Procent des Körpergewichts übersteigen, dauert die Druckabnahme 30—48 Stunden. Sie variirt zwischen 15 bis 45 mm Hg.

Lebedew und Poroschnjakow[1]) untersuchten mittelst des Basch'schen Apparates den Blutdruck bei Gebärenden und Wöchnerinnen und constatirten ein Sinken desselben im Wochenbett, seltener ein Ansteigen in den ersten Tagen post partum; die Entbindung selbst war auf den Blutdruck ohne Einfluss. Er betrug dabei 100 mm Hg.

Ed. Maragliano[2]) hat in den Jahren 1883—90 die Beeinflussung des Blutdrucks und des Arteriencalibers durch verschiedene medicamentöse Substanzen am Menschen geprüft. Seine Untersuchungen, welche mit dem Plethysmographen controllirt wurden, ergaben Folgendes. Das salicylsaure Natron und alle andern Antipyretica erweitern die Hautgefässe normaler Individuen und Fiebernder. Demgemäss darf man meist auf eine Blutdruckherabsetzung rechnen. Auffälliger Weise veranlasste jedoch das Natriumsalicylat nie ein Sinken des Blutdrucks, sondern häufig eine Steigerung um 5—10 mm Hg, welche 2—8 Stunden anhielt. Aehnliches liess sich auch beim Kairin und Thallin feststellen. Auch Convallamarin kann den Druck bis um 30 mm steigern. Leubuscher[3]) fand zwar mittelst des Basch'schen Apparates Schwankungen nach Convallamarin nur innerhalb der normalen Grenzen, aber dieser Widerspruch ist leicht erklärlich, denn die Hälfte der käuflichen Convallamarinpräparate wirkt nach Professor Kobert's Untersuchungen überhaupt nicht, da sie zersetzt ist. Quebrachin und Aspidospermin sind nach Maragliano auf den Blutdruck ohne Einfluss.

Wassiljew[4]) untersuchte den Einfluss kalter und heisser Handbäder auf den Blutdruck, welchen er mittelst des Sphygmomanometers an der Temporalis bestimmte. Seine Ergebnisse sind folgende: Heisse Handbäder von 33 bis 35° R. erzeugen neben einer Beschleunigung des Pulses und der Respiration eine Blutdrucksteigerung von etwa 6 mm Hg. Kalte Handbäder von 5—10° R. verlangsamen den Puls und setzen den Blutdruck herab. Auch dieser Autor constatirte in der linken Temporalis einen höheren Mitteldruck (121,8) als in der rechten (118,4 mm Hg).

Schweinburg[5]) fand, in Uebereinstimmung mit dem Thierexperimente, ein Sinken des Blutdrucks beim Menschen nach Inhalation von Amylnitrit.

Oertel[6]) sah bei verschiedenen Patienten eine Erhöhung des Blutdrucks beim Bergsteigen.

Istamanow[7]) mass den Blutdruck an der Radialis bei verschiedenen Reizen auf die peripheren Nerven. Kitzeln erzeugte eine Steigerung des Blutdrucks um etwa 10 mm Hg (23 Versuchspersonen), Anblasen des Gesichts (bei 11 Personen) ebenfalls. Bei schmerzhaften Reizen (Stecknadelstich, Kneifen mit einer Kornzange) bleibt der Blutdruck fast immer unverändert (23 Beobachtungen). Von thermischen Reizen erzeugte Kälte (Applicationen von Eisstückchen, Aetherzerstäubung) Steigerung des Blutdrucks (29 Beobachtungen), Wärme (heisses Wasser von 40—90° C. in einem Reagensglase) ein Sinken desselben (31 Versuche). Reizung der Geschmacksnerven (mit Citronensäure, Chinin, Zucker, Salz-

---

[1]) Der Sphygmomanometer von Basch in seiner Anwendung zur Blutdruckbestimmung während der Geburt. Russkaja Medizina 1883, Nr. 1. Russisch; Centralbl. f. Gynäkologie 1884, Nr. 1.

[2]) Wirkung des salicylsauren Natrons auf die Circulation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7, 1884, p. 248. Das Verhalten der Gefässe im Fieber. Ibid. Bd. 14, 1888, p. 309 und Bd. 17, 1890, p. 291.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7, 1884, p. 590.

[4]) Material zur Lehre von den kalten und heissen Handbädern. Inaug.-Diss. Petersburg 1884. Russisch.

[5]) Zur Wirkungsweise des Amylnitrit. Wiener med. Presse 1884; citirt nach Basch. Diese Arbeit, welche mir im Original nicht zugänglich war, findet sich weder in Schmidt's Jahrbüchern noch in Virchow-Hirsch's Jahresbericht referirt.

[6]) Handbuch der allgemeinen Therapie der Kreislaufsstörungen. Leipzig 1884.

[7]) Einfluss von Reizung peripherer Nerven auf das Gefässsystem des Menschen. Inaug.-Diss. Petersburg 1885. Aus dem physiol. Laboratorium von Prof. Tarchanoff. Russisch.

lösungen) verursachten bald Steigerung des Blutdrucks (saurer und bitterer Geschmack), bald liessen sie denselben unbeeinflusst (süsse und salzige Empfindung). Bei Reizung der Gehörsnerven steigt der Blutdruck in der Mehrzahl der Fälle (25 Versuche mit Tönen einer Stimmgabel, Schuss, Trompetenstoss etc.). Beim Uebergang aus einem hellen in einen dunklen Raum und umgekehrt steigt der Blutdruck (23 Versuche). Unangenehme Geruchsempfindungen (NH_3, H_2S) steigern den Blutdruck, angenehme (Rosenöl, Bergamottöl) setzen ihn herab (31 Versuche).

C. v. Norden[1]) fand, dass Antipyrin den Blutdruck nicht wesentlich beeinflusst.

Fick[2]) demonstrirte den Sphygmomanometer in der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg an sich selbst. Er glaubt, dass der Apparat bei sorgfältiger Anwendung den Anforderungen, die man an ihn stellen kann, entspricht, und dass sich dabei brauchbare Resultate erzielen lassen.

A. Schott[3]) sah unter Benutzung des Basch'schen Apparates nach den CO_2haltigen Bädern von Bad Nauheim den Blutdruck beträchtlich in die Höhe gehen.

Feilchenfeld[4]) fand, dass Flüssigkeitsentziehung den Blutdruck, mit Hülfe des in Rede stehenden Apparates gemessen, nicht wesentlich ändert.

Kuhe-Wiegandt[5]) konnte an einer urämischen Patientin, welcher vor einem Aderlass aus der Art. radialis eine Blutdruckbestimmung mit dem Hg-Manometer gemacht wurde, die Angaben des letzteren mit dem Sphygmomanometer (Modell A) vergleichen. Die Differenz war eine sehr bedeutende; während mit dem Sphygmomanometer die Zahl 280 mm Hg gefunden wurde, wies das Hg-Manometer einen Blutdruck von nur 150 mm auf. Verfasser glaubt diesen grossen Unterschied auf die bei diesen Patienten bestehenden Arteriosclerose zurückführen zu können. Nachdem er an nichtfiebernden Patienten hatte nachweisen können, dass Kairin, Antipyrin und Thallin in medicamentösen Dosen den Blutdruck nicht beeinflussen, untersuchte er die Einwirkung der durch diese Stoffe verursachten künstlichen Entfieberung auf den Blutdruck und fand, dass auch bei Fiebernden der (in der Mehrzahl seiner Fälle erhöhte) Blutdruck durch dieselben unbeeinflusst blieb. Ebenso waren kalte Bäder trotz der antipyretischen Wirkung ohne Einfluss auf den Blutdruck. Zum Schlusse berücksichtigt er seine gleichzeitig mit dem sphygmomanometrischen ausgeführten sphygmographischen Befunde und stimmt mit jenen Autoren überein, welche beim Fieber diejenigen Veränderungen des Sphygmogramms gefunden haben, welche als Zeichen vermehrter Gefässspannung gedeutet werden; doch könne diese Form der Pulscurve nicht als eine Folgeerscheinung der Blutdrucksteigerung angesehen werden; denn sie träte auch auf, wenn der Blutdruck sich nicht verändert, ja selbst, wenn er sinkt. Verfasser vermuthet, dass die febrile Temperatursteigerung einen directen Einfluss auf die Gefässmuskeln ausübt, welcher unabhängig von der Höhe des mittleren Blutdrucks zu Stande kommt.

Weinstein[6]) hat die Wirkungsweise des Thallin bei Fiebernden mit dem Sphygmomanometer studirt und fand, dass das Thallin den Blutdruck erniedrigt.

Nach Silva[7]) soll eine Eisblase, auf die Herzgegend applicirt, den Blutdruck beträchtlich herabsetzen.

Nach Schweinburg und Pollak[8]) sollen kalte Sitzbäder den Blutdruck steigern, warme ihn herabsetzen.

In demselben Jahre, wie die letztgenannte Publication, erschien jene Arbeit von Basch[9]), auf die bereits mehrfach hingewiesen wurde.

---

[1]) Zur Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 32, p. 503.

[2]) Sitzungsberichte der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg 1885. Sep.-Abdr.

[3]) Zur Therapie der chron. Herzkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1885.

[4]) Ueber Oertel's Verfahren mittelst Flüssigkeitsentziehung. Zeitschr. f. klin. Md. Bd. **11**, 1886, p. 403.

[5]) Ueber den Einfluss des Fiebers auf den arteriellen Blutdruck. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. **20**, 1886, p. 126.

[6]) Ueber das Thallin. Wiener med. Blätter 1886, citirt nach Basch.

[7]) Sull' azione della vesica di ghiaccio applicata alle regione cardiaca. Clinica medica de Torino. La Riforma medica 1886, Nr. 253. Citirt nach Basch.

[8]) Klinische Studien aus der allg. Poliklinik. Wien 1887. Citirt nach Basch.

[9]) Der Sphygmomanometer etc. Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschrift 1887, Nr. 12 ff.

Babajew-Babajan[1]) giebt eine genaue Beschreibung des Basch'schen Apparates, Modification B. Er ersetzte den verbindenden Kautschukschlauch durch einen weichen französischen Katheter, zur Vermeidung von Fehlerquellen, welche aus dem wechselnden Elasticitätsgrade des Schlauches erwachsen könnten. Bei 8 gesunden Kindern von 11—13 Jahren fand er eine mittlere Arterienspannung an der Radialis von 113 (min. 100, max. 115) mm Hg.; bei 30 gesunden Studenten ein Mittel von 113,3 mm. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der sphygmographischen Curven studirte er den Einfluss electrischer Bäder auf den Blutdruck und kam zu folgenden Schlüssen: 1) Bipolare faradische Bäder erzeugen bei mittelstarken Strömen und 10—15′ Dauer eine nicht unbeträchtliche Blutdrucksteigerung, welche mit einer bedeutenden Pulsverlangsamung einhergeht. 2) Diese Blutdrucksteigerung überdauert das Bad um ½—2 Stunden. 3) Der Einfluss des galvanischen Kathodenbades auf den Blutdruck ist im Allgemeinen dem des faradischen analog. 4) Das galvanische Anodenbad erzeugt eine geringere Blutdrucksteigerung als die vorigen. 5) Indifferente Bäder (33,5—34,5° C.) sind fast ohne Einfluss auf den Blutdruck. Unbedeutende Schwankungen nach oben oder unten, welche während des Bades auftreten, verschwinden in kurzer Zeit nach demselben. 6) Die (ohne Bäder) ausgeführte allgemeine Faradisation oder Galvanisation ist in ihrer Wirkung auf den Blutdruck den electrischen Bädern ähnlich.

Was die vom genannten Autor am Apparate angebrachte Modification betrifft, so halte ich dieselbe nach meinen Erfahrungen für überflüssig, da die dem Apparate beigegebenen Schläuche eine im Verhältniss zu ihrem geringen Lumen recht dicke und äusserst wenig nachgiebige Wandung besitzen. Bei den in Frage kommenden Drücken kann daher die etwa vorkommende Dehnung des Schlauches, als ganz minimale Grösse, die Angaben des Apparates kaum beeinflussen und daher unberücksichtigt bleiben. Ich konnte mich davon überzeugen, indem ich statt des ursprünglichen Verbindungsschlauches viel längere und dünnwandigere einschaltete und andererseits wieder an deren Stelle Glasröhren setzte; alle diese Modificationen hatten ceteris paribus keinen merklichen Einfluss auf den mit einer Quecksilbersäule verglichenen Stand des Manometerzeigers. Bei den neuen Apparaten, deren bloss von 10 zu 10 mm eingetheiltes Zifferblatt die dazwischen liegenden Werthe nur approximativ ablesen lässt, können dergleichen Feinheiten gar nicht mehr in Betracht kommen.

J. Wolfner[2]) fand, dass zu Beginn quantitativer Veränderungen in der Wasseraufnahme auch Veränderungen in der Arterienspannung eintreten, dass diese Schwankungen des Drucks für ein bestimmtes Individuum zu Beginn einer Veränderung in der Wasserzufuhr die gleiche Richtung haben, d. h. entweder sinken oder steigen, sowohl bei Wasserentziehung als bei vermehrter Zufuhr, und dass die Arterienspannung die Tendenz zeigt, unter verschiedenen Verhältnissen der Wasserzufuhr eine gleiche Grösse einzuhalten, um welche sie nur vorübergehend schwankt.

Ortenau[3]) zieht die Application des Apparates an der Temporalis der an der Radialis vor. Er drückt die Pelotte auf den Hauptstamm der Arterie ungefähr 0,5 cm oberhalb des Arcus zygomaticus auf, in der Regel mit dem Rande der die Kautschukmembran umhüllenden Metallkapsel die Ohrmuschel noch berührend. Er fand im Allgemeinen den Druck in den beiderseitigen Arterien gleich. Sparteïn bewirkte bei Degeneration des Myocards eine kaum wahrnehmbare, Digitalis dagegen eine bedeutende Blutdrucksteigerung. Zum Schluss betont Verfasser die Vortheile des Basch'schen Apparates, „welcher gestattet, den Blutdruck in den Arterien auf verhältnissmässig einfache und leicht auszuführende Weise zu messen, insbesondere aber Blutdruckschwankungen mit genügender Sicherheit zu bestimmen". Er glaubt, dass der Apparat sowohl in praktisch-therapeutischer als theoretisch-pathognostischer Beziehung von Bedeutung ist.

---

[1]) Ueber den Einfluss electrischer Bäder auf die Hautsensibilität und den arteriellen Blutdruck beim Menschen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1887. Russisch.

[2]) Sphygmomanometrische Beobachtungen über den Einfluss vermehrter und verminderter Wasserzufuhr. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 8, 1887, p. 275; referirt in Schmidt's Jahrb. 1887, Bd. **216**, p. 220.

[3]) Ueber den Sphygmomanometer von Basch. Inaug.-Diss. München 1887.

Kaufmann und W. de Bary[1]) machten Untersuchungen an 19 Fällen von Pneumonia crouposa und 5 von diffuser Nephritis, wobei sie den Blutdruck überhaupt, die Wirkung Priessnitz'scher Einwickelungen auf denselben, sowie den Einfluss des sogenannten Halbbades (bei einem Pneumonischen) und des Schwitzkastenbades (bei einem Nephritiker) ins Auge fassten. Gemessen wurde an beiden Temporales mit der Modification B des Apparates, und zwar wurde der Moment des Wiedererscheinens des Pulses von den einem, der entsprechende Stand des Zeigers von dem anderen Beobachter notirt. Die Ergebnisse waren, im Gegensatz zu denen früherer Beobachter, folgende: 1) Während des fieberhaften Stadiums der Pneumonie bewegt sich der Blutdruck mit seltenen Ausnahmen mehr oder weniger tief unter der mittleren Höhe. 2) Mit Eintritt der Krisis geht der Blutdruck meist noch weiter herab. Im Ganzen sind die Differenzen zwischen mittlerem Werth und Tiefstand des Blutdrucks in der Krisis um so grösser, je später sich die Krisis einstellt. 3) Während der Reconvalescenz stieg der Blutdruck wieder zur mittleren Höhe. 4) Durch die Priessnitz'sche Einwicklung wurde eine mehr oder weniger bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks herbeigeführt: ebenso wirkte das Halbbad und das Dampfkastenbad.

Blagowestschenski[2]) studirte den Einfluss kalter Uebergiessungen (18° und 13° R.) auf den gesunden Organismus. Als Versuchspersonen dienten ihm Sträflinge, an denen er 85 Versuche angestellt hat. Bezüglich des Blutdruckes, welchen er an der Radialis mit dem Apparate B bestimmte, fand er, dass kalte Uebergiessungen denselben erhöhen (l. c. pag. 33). Er widerspricht den Angaben von Ortenau bezüglich der Application des Apparates an der Temporalis, besonders hält er die Stelle, welche 0,5 cm über dem Arcus zygomaticus liegt, für unzweckmässig wegen der tiefen Lage der Arterie und wegen des störenden Einflusses der Haare; auch verursache die dabei nothwendige Berührung der Ohrmuschel eine für die Versuchsperson unangenehme Empfindung (l. c. pag. 29).

Den Schmidt'schen Jahrbüchern zufolge soll Bucquoy[3]) mit dem Sphygmomanometer Versuche an Patienten, welche Strophantuspräparate erhielten, angestellt haben, wobei der Blutdruck etwas gestiegen zu sein scheint.

Drayspul[4]) studirte an der Temporalis von Kindern den Einfluss von warmen Bädern (28°—30° R.) auf den Blutdruck, indem er denselben 5 Minuten vor und 5—30 Minuten nach dem Bade bestimmte. Im Ganzen wurden an 22 Kindern 772 Messungen an der rechten und ebenso viele an der linken Temporalis gemacht. Es zeigte sich nun, dass die Bäder von 30° R. stets ein Sinken des Blutdrucks, im Mittel um 11,5 mm Hg, bewirkten, dagegen übten Bäder von 28° am Morgen fast stets eine geringe Blutdruckerhöhung aus, während sie in den Abendstunden gleichfalls ein Sinken des Blutdruckes verursachten (pag. 66).

Britnew[5]) fand mittelst des Sphygmomanometers, dass der Blutdruck (an der Radialis) beim Nachtwachendienst sinkt.

Reichmann[6]) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen die Argumente derjenigen Autoren, welche dem Fieber eine blutdruckerhöhende Wirkung zuschreiben, widerlegt zu haben und anderseits die Behauptung, dass das Fieber den Blutdruck herabsetzt, bestätigen zu können.

---

[1]) Ueber die Einwirkung Priessnitz'scher Einwickelungen auf den Blutdruck bei croupöser Pneumonie und diffuser Nephritis. Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 58, p. 558.

[2]) Ueber den Einfluss kalter Uebergiessungen etc. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1888. Russisch.

[3]) Sur les propriétés cardiaques du Strophanthus. Nouveaux Remèdes 1890, Nr. 10.

[4]) Einfluss der Bäder auf die Haut- und Lungenperspiration und den arteriellen Blutdruck bei Kindern. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. Russisch.

[5]) Zur Frage über den Einfluss des Wachedienstes auf Körperwärme, Lungencapacität, arteriellen Blutdruck, Muskelkraft und Körpergewicht. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. Russisch.

[6]) Ueber das Verhalten des arteriellen Blutdrucks im Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 38, p. 784.

Sophie Fränkel[1]) spricht sich, ebenso wie die Vorgänger, dahin aus, dass die vom Apparat gelieferten Zahlen einen bloss relativen Werth besitzen, insofern sie uns nur Aufschluss über Blutdruckschwankungen bei ein und demselben Individuum, keineswegs aber die absolute Höhe des arteriellen Druckes. ergeben. Die tiefere oder oberflächlichere Lage der Radialis, die Härte der Unterlage, die Dicke und Spannung der die Arterie bedeckenden Schicht, ferner die Dicke der Arterienwand selbst, sind die hauptsächlichsten individuellen Momente, welche die Angaben des Apparates bei verschiedenen Individuen beeinflussen. Bei ein und demselben Individuum kommt es auf die genaueste Application des Apparates an, wenn man nicht auch da noch bei jeder Messung andere Zahlen herausbekommen will. Zu diesem Zwecke markirte Verfasserin die Stelle, an welcher die Pelotte angelegt werden sollte, und ebenso das Centrum der Pelotte mit blauer Farbe. Gleichfalls wurden die Stellen, an welcher die Palpation des aufhörenden resp. wieder beginnenden Pulsirens, sowie die der, zur Vermeidung rücklaufender Pulswellen, nach Potain ausgeübten peripheren Compression angezeichnet. Verfasserin benutzte sowohl den mit Quecksilbermanometer verbundenen, als den transportablen Federsphygmomanometer von Basch; sie giebt ersterem den Vorzug, auch hält sie die mit unelastischer Seidenhülle überzogene Pelotte zweckmässiger als die neue, aus Kautschuk hergestellte. Als ein wichtiges allgemeines Ergebniss dieser Untersuchungen ist Folgendes zunächst zu verzeichnen. Fräulein Fränkel beobachtete zu wiederholten Malen solche Herzfehlerkranke, denen es bei sehr niedrigem Druck sehr gut, bei hohem sehr schlecht ging, woraus sie schliesst, dass die Cohnheim'sche Lehre, wonach es sich in allen Fällen von Compensationsstörungen um niedrigen arteriellen und hohen venösen Druck handelt — in dieser allgemeinen Weise ausgesprochen — nicht richtig sei. Ferner konnte sie sich überzeugen, dass selbst bei denjenigen Mitteln, welche sowohl druckerhöhend als diuretisch wirken, Diurese und Druckerhöhung einander keineswegs immer ganz parallel gehen, sondern vielfach gegen einander verschoben sind. Die speciellen Versuche ergaben folgende Ergebnisse: 1) Coffein, in Dosen von 0,5—0,8 g pro die innerlich gereicht, steigert bei Circulationsstörungen den arteriellen Druck und bringt einen der Digitalis ähnlichen Effect zuwege. Die drucksteigernde Wirkung ist eine mässige. Gewöhnlich erreichte der Druck in 2—3 Tagen sein Maximum, auf welchem er sich 1—2 Tage hielt, um darauf, trotz fortgesetzter Coffeindarreichung abermals, doch nicht auf das ursprüngliche niedere Niveau zu sinken. Weiter fortgesetzte Darreichung des Coffeins erwies sich für den Blutdruck als belanglos; die diuretische Wirkung erscheint Verfasserin nur zum Theil von der Drucksteigerung abhängig zu sein, indem erstere meist der letzteren vorangeht und sie auch überdauert. Bei subcutanen Injectionen von 0,2—0,4 Coffeinum natrobenzoïcum erfolgt ein rasches Ansteigen des Blutdrucks, das schon nach 5 Minuten sein Maximum erreicht. Die Diurese wurde dabei nicht berücksichtigt. 2) Bei subcutanen Injectionen von Morphium hydrochloricum, 0,01—0,03 pro dosi, blieb der Blutdruck theils unbeeinflusst, theils ergab sich eine mässige Steigerung desselben innerhalb 1—1½ Stunden; daher kann sich Fränkel mit der Warnung von Nothnagel und Rossbach, das Morphium bei bedeutender Stauung im Venensystem und Cyanose nicht zu verabreichen, nicht einverstanden erklären. Acht Versuche mit subcutanen Atropininjectionen von 0,3—1,0 mg wiesen eine Blutdrucksteigerung von 20—25 mm Hg auf, die binnen 20 Minuten bis 1 Stunde allmählig wieder verschwand. Was das Ergotin betrifft, so wurde dasselbe, um die Drucksteigerung durch die Schmerzhaftigkeit der Injection unbeeinflusst zu lassen, an Patienten mit anästhetischen Körperstellen geprüft, und es zeigte sich, dass der Blutdruck bei Anwendung von Ergotin Nienhaus, eines bekanntlich cornutinhaltigen Präparates, im Verlauf von 1—2 Stunden um 20—30 Hg stieg. Die Langsamkeit der Wirkung steht wohl mit der schweren Resorbirbarkeit des Präparates im Zusammenhange. Die mit den ihrigen nicht übereinstimmenden Angaben Christeller's glaubt Verfasserin auf den Umstand zurückführen zu müssen, dass genannter Autor die Schmerzhaftigkeit der Injection unberücksichtigt liess. 3) Bei Digitalisdarreichung konnte an Kranken

[1]) Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Coffeïn, Morphium, Atropin, Secale cornutum und Digitalis auf den arteriellen Blutdruck, angestellt mittelst des v. Basch'schen Sphygmomanometers. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 46, 1890, p. 542. Ferner Inaug.-Diss. Bern 1890.

mit gestörter Herzcompensation sphygmomanometrisch ein dem Coffein ähnliches Verhalten des Blutdrucks und der Diurese constatirt werden. In einem Falle war, trotz Steigerung des Blutdrucks, kein therapeutischer Effect der Digitalis zu constatiren. Urinmenge, Cyanose und Dyspnöe sowie das Befinden zeigten sich in hohem Masse unabhängig vom Blutdruck. In einem anderen Falle stieg die Diurese mit dem Drucke, um aber bei weiterer Drucksteigerung zurückzugehen und selbst subnormal zu werden. Eine dritte Beobachtung zeigte endlich, bei bereits hohem Initialdruck keine Beeinflussung desselben durch die Digitalis, wohl aber ausserordentlich günstige Wirkung auf die Diurese, Schwinden der Oedeme, der Athembeschwerden und der Arrhythmie. Verfasserin schliesst mit der Empfehlung weiterer eingehender Untersuchungen der Digitaliswirkung auf sphygmomanometrischem und cardiographischem Wege.

Maximowitsch und Rieder[1]) machten an der v. Ziemssen'schen Klinik eine ganze Reihe von Beobachtungen an Gesunden und Kranken über die Beeinflussung des Blutdrucks durch Muskelarbeit, verschiedene Getränke und manche Arzneistoffe mit Hülfe des Sphygmomanometers und fanden Folgendes: 1) eine 3—5 Minuten dauernde Muskelarbeit bewirkt bei Gesunden ein rasches Steigen des Blutdrucks; in gewissen pathologischen Zuständen (Krankheiten des Herzens, der Gefässe, des Blutes) erzeugt Muskelarbeit keine Erhöhung des Blutdrucks; letzterer bleibt entweder unverändert, oder kann sogar bei eintretender Dyspnöe sinken. 2) Einführung von Flüssigkeit erhöht den Druck und die Pulsfrequenz, je nach der Beschaffenheit des Getränkes. Besonders steigert Bier den Blutdruck, wahrscheinlich, wie Verfasser vermuthen, in Folge des Kohlensäure- und Alkoholgehaltes. Darauf folgen in absteigender Stufenleiter Wein, Glühwein, Kaffee, Thee, Cacao und Wasser. 3) Die höchste Drucksteigerung bewirkt Muskelarbeit mit gleichzeitiger Einführung von Flüssigkeit. 4) Was Medicamente betrifft, so erzeugt Amylnitrit starkes Ansteigen (?) des Blutdrucks; subcutane Kampherinjectionen sind für den Blutdruck belanglos.

Bazewic[2]) benutzte den Basch'schen Apparat mit der von Babajew-Babajan (siehe S. 12) angegebenen Modification bei seinen recht genauen Beobachtungen an dem reichhaltigen Materiale des Petersburger geburtshülflichen Instituts. Aus der Fülle der von dem genannten Autor gemachten hochinteressanten Beobachtungen, bezüglich deren wir auf das Original verweisen müssen, sei hier bloss angeführt: Der Blutdruck steigt mit dem Herannahen des Tages der Geburt, fällt aber 1 oder 1½ Tage vor derselben, um auf diesem tieferen Niveau bis zum Beginn der Vorwehen zu verbleiben. Letztere erhöhen den Blutdruck, gleichviel, ob sie zum Bewusstsein gelangen oder nicht. Ist die Geburt im Gange, so stellt sich der Blutdruck wieder auf ein um 5—10 mm Hg tieferes Niveau ein, schwankt aber während derselben innerhalb weiter Grenzen (125—190 mm Hg). Die einzelne Wehe beeinflusst den Blutdruck nur in geringem Grade. Nach der Geburt erreicht der Blutdruck sein Maximum am vierten Tage. Die von Bazewic gefundenen Mittelwerthe (für die Geburt 150 mm Hg) sind höher als die S. 10 genannten von Lebedew und Poroschnjakow. Es mag dies vielleicht an der Verschiedenheit der angewandten Apparate liegen: Bazewic hatte die Modification von 1883, Lebedew die von 1880 in Händen.

Gorbatschew[3]) fand an gesunden 21—22jährigen Soldaten, dass das Besteigen eines Berges, welches 40—58 Minuten in Anspruch nahm, den Blutdruck (an der Radialis mit dem Basch'schen Apparate gemessen) bedeutend steigerte.

Ueberblickt man die grosse Reihe der mit Hülfe des Basch'schen Apparates gemachten Arbeiten, so kann man daraus, abgesehen von der ziemlich erheblichen Bereicherung des klinischen Wissens an thatsächlichen Ergebnissen, den Schluss ziehen, dass alle Forscher ein-

---

[1]) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **46**, 1890, Separat-Abdruck.

[2]) Ueber Veränderungen des arteriellen Blutdrucks und der Hauttemperatur bei Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1890. Russisch.

[3]) Zur Frage über den Einfluss des Bergsteigens auf Blutdruck, Körpertemperatur, Puls, Athmung, Haut- und Lungenperspiration und Nahrungsaufnahme. Vorl. Mittheilung. Wratsch 1890, Nr. 39, p. 885. Russisch.

stimmig dem Apparate die Eigenschaft zuerkennen, bei zweckmässiger Application durch immer ein und dieselbe Person ein wahrheitsgetreues Bild von den bei ein und demselben Individuum vorkommenden Blutdruckssch wankungen zu geben. Auf dem absoluten Werth der mittelst des Sphygmomanometers gewonnenen Zahlen kann aber kein Gewicht gelegt werden, denn die an normalen Individuen von verschiedenen Autoren gefundenen Mittelzahlen schwanken zwischen viel zu weiten Grenzen, als dass man diesen Umstand auf technische Fehler bei Application des Instrumentes zurückführen könnte: 135—180 mm nach Basch, 70—150 mm nach Zadek am Erwachsenen; 56 mm nach Zadek bei einem mässig genährten Knaben von 10 Jahren, dagegen 100—115 mm bei Kindern etwa desselben Alters an der Radialis nach Babajew-Babajan. Auffallend ist auch die Controverse über den Einfluss des Fiebers auf den Blutdruck, wobei wir bei verschiedenen Forschern Zahlen begegnen, die kaum mit einander in Einklang gebracht werden können, und annehmen müssen, dass die verschiedenen Fieberarten sich dem Blutdruck gegenüber sehr verschieden verhalten. Von Arzneistoffen wirken offenbar die digitalinähnlichen ausnahmslos drucksteigernd.

Es sind, das ist für mich das Endergebniss dieser kritischen Revue, die individuellen Verschiedenheiten bei Menschen so gross, dass man sich füglich mit der Beurtheilung der Blutdruckschwankungen bei ein und derselben Versuchsperson begnügen und auf die absolute Werthschätzung des Blutdrucks bei ein und demselben Menschen und die vergleichende Betrachtung des Blutdrucks vieler Menschen im gesunden und kranken Zustande einstweilen verzichten muss.

III. Die zur Prüfung des Apparates bisher angestellten Controllversuche.

Es erübrigt uns nach Erledigung der Casuistik noch auf die Controlversuche, welche zur Prüfung des Sphygmomanometers angestellt worden sind, etwas näher einzugehen.

Zunächst finden wir bei Basch [1]) selbst folgende Versuche berichtet.

Eine ausgeschnittene Carotis eines Hundes wurde auf zwei Glasröhrchen aufgebunden und das eine derselben mit einem Druckgefäss, das andere mit einem Wellenzeichner in Verbindung gebracht. Durch Heben und Senken des Druckgefässes wurde die Flüssigkeit in Schwingungen versetzt. Drückte man mittelst eines Schraubencompressoriums

---

[1]) Messung des Blutdrucks am Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 70.

die Pelotte des Sphygmomanometers auf die auf ein Brettchen gelagerte Arterie, so zeigte sich, „dass Flüssigkeitsschwingungen die Arterie nicht mehr durchsetzten, also durch den Wellenzeichner nicht mehr markirt wurden, wenn der Druck der Pelotte, nach Aussage des mit ihr verbundenen Manometers, die Höhe des in der Arterie herrschenden, durch das Druckgefäss angezeigten erreichte“.

An 6 Thieren machte Basch ferner ähnliche Versuche. Er fixirte die blossgelegte Cruralis oder Carotis (bei Hunden) auf einem Brettchen, drückte die Pelotte so lange auf die Arterie, bis ein peripher angebrachter Wellenzeichner das Verschwinden des Pulsirens markirte; wurde in diesem Moment der Stand eines mit der Arterie der anderen Seite verbundenen Quecksilbermanometers verglichen, so ergab sich eine vollkommene Uebereinstimmung der Angaben desselben mit denen des Sphygmomanometers, wenn nur die Arterie auf einer festen Unterlage ruhte. Lag dieselbe dagegen auf Muskeln, oder war sie von starren Fascien bedeckt, so waren die vom Sphygmomanometer abgelesenen Zahlen bedeutend grösser als der wirkliche Blutdruck. So bedurfte es z. B. bei einem Blutdruck von 90 mm Hg des gleichen Pelottendrucks, wenn die Cruralis durch ein Brettchen unterstützt war; „wenn aber die Arterie nach Entfernung des Brettchens comprimirt wurde, so bedurfte es hierzu eines Druckes von 140 mm Hg; noch höher — bis über 200 mm Hg — musste der Pelottendruck sein, wenn man die vom Poupart'schen Bande überdeckte Arterie zu comprimiren versuchte“. Soweit Basch.

Einen Controllversuch am Thiere machte auch Zadek[1]) unter Assistenz des Dr. Lazarus. Bei einem grossen Hunde wurde der Blutdruck in der linken Carotis communis manometrisch mit Hg, in der rechten blossgelegten und über ein Brett gelegten Carotis dextra mit dem Basch'schen Apparate bestimmt; das Verschwinden des Pulses markirte ein unten ausgehöhltes, mit einigen leichten Fadenschlingen an die Arterie peripher befestigtes Korkplättchen. Nachdem sich das Thier beruhigt hatte, fand Zadek:

Zeit	In der Carotis sin. am Hg-Manometer			In der Carotis dextra in mm Hg nach Basch
	maxim.	minim.	bei halbgeöffnetem Hahn	
6 h. 20 m.	90	115	94—110	
25 m.	90	115	100—110	94—104
30 m.	90	115	100—110	

Vermuthlich sind diese an einem zweischenkligen Manometer gewonnenen Zahlen mit zwei zu multipliciren, da sie sonst für einen grossen Hund zu niedrig sind. Wir erhalten demnach[2]) am Hg-

[1]) l. c. p. 511.
[2]) Ich kann natürlich nicht mit Sicherheit angeben, ob die Zahlen nicht doch so genommen werden müssen, wie sie bei Zadek stehen. Falls ich Unrecht habe, bitte ich den Leser die folgenden Werthe durch 2 zu dividiren. Principiell ist diese Sache gleichgültig.

Manometer 180—230, resp. 200—220 und am Basch'schen Apparat 188—208 mm Druck. Leider giebt Zadek nicht an, auf welche Weise die Canüle in die Arterie eingeführt worden war, nämlich ob T-förmig oder endständig, was hier von Einfluss ist. Wir sehen also, dass die maximale Zahl im Basch'schen Apparate um 22 mm Hg weniger angiebt als das Blutdruckmaximum bei offenem Hahn, und um 12 mm weniger als das Blutdruckmaximum bei halbgeöffnetem Hahn. Da doch zu erwarten war, dass in Folge des Widerstandes der Arterienwand die Angaben des Sphygmomanometers eher etwas grösser als die des vergleichenden Hg-Manometers ausfallen müssten, so kann das Ergebniss des Zadek'schen Versuches als ein auffallendes bezeichnet werden. Zadek, der die klinische Anwendung des Apparates im Auge hatte, berücksichtigte aber diese geringe Differenz nicht weiter und hat ja in seinem Sinne ganz Recht, wenn er aus seinem Versuche den Schluss zieht, dass die Uebereinstimmung der Resultate des Basch'schen Apparates mit den manometrisch erhaltenen Werthen für den mittleren Druck nichts zu wünschen übrig lässt. An demselben Thiere, welches er in einen septisch fiebernden Zustand versetzt hatte, verglich der genannte Autor dann nochmals die Angaben des Basch'schen Apparats mit den an derselben Arterie manometrisch gewonnenen Blutdruckzahlen. In dieser (einzigen) Messung war die Uebereinstimmung eine vollkommene: Bei einer Rectaltemperatur von 41,0° C. war der maximale Druck in der rechten Carotis 84, der minimale 70, bei halboffenem Hahn zwischen 74—80; die vorher mit dem Basch'schen Apparate an der uneröffneten Arterie gewonnene Zahl war 72—80. Die ausmulticirten Werthe lauten also 140 resp. 148—160 und am Basch'schen Apparat 144—160 mm Druck.

Die Modification B des Apparates wurde von Babajew-Babajan [1] an einem Thierversuche auf ihre Richtigkeit geprüft. Bei einem grossen Hunde wurde die linke Cruralis in einer Ausdehnung von 3—4 Zoll blossgelegt und unter dieselbe ein der Pelottengrösse entsprechendes, an den Rändern abgerundetes Korkplättchen, unter Vermeidung irgend welcher Quetschung der Arterie, fixirt. Darauf wurde in Pausen von 2—3 Minuten, wenn das Thier vollkommen ruhig lag, der Blutdruck sphygmomanometrisch bestimmt. Wie er das Verschwinden des Pulses beurtheilte, giebt Verfasser nicht an. Nun wurde der Blutdruck an derselben geöffneten Arterie, nachdem eine T-förmige Canüle eingeführt worden war, sphygmographisch bestimmt, wobei nachträglich der Mitteldruck in denjenigen Momenten, wo das Thier wieder ruhig war, mit dem Planimeter von Amsler berechnet wurde. Die genannten Zahlen waren:

am Sphygmomanometer 140, 138, 141; Mittel 139,66 mm Hg,
am Hgmanometer 142, 140, 148; Mittel 143,33 [2] mm Hg.

Auch in diesem Versuche zeigte der Hg-Manometer im Mittel um 3,67 mm mehr als der Basch'sche Apparat, trotzdem dieser den Widerstand der unverletzten Arterienwand zu überwinden hatte. Wie

[1] Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 62.
[2] Im Original steht unrichtig 141,66.

Babajew-Babajan gerade diesen Umstand zur Erklärung der erhaltenen Differenz im gegentheiligen Sinne anführt, ist mir unbegreiflich. Noch auffallender wird das Ergebniss des Versuches, wenn man bedenkt, dass der mittelst T-förmiger Canüle armirte Hg-Manometer wohl den Seitendruck in der Cruralis veranschaulicht, dass aber die die Arterie vollständig comprimirende Pelotte des Sphygmanometers die Arterie selbst in ein endständiges Manometerrohr verwandelt, welches den Seitendruck in dem nächst grösseren Gefäss übermittelt (den ganzen Seitendruck selbstverständlich nur bei rechtwinkligem Abgange und zwar in diesem Falle den maximalen Seitendruck der Iliaca [1]). Es wurde eben, wie ich weiter genauer anführen werde, durch Potain direct bewiesen, was bereits Basch demonstrirt hatte, dass der Sphygmomanometer nicht etwa den Mitteldruck während eines Pulses, sondern das Druckmaximum wiedergiebt. Wenn sich auch die von Babajew-Babajan gewonnenen Zahlen nicht direct mit einander vergleichen lassen, da sie nicht gleichzeitig aufgenommen wurden, so ist trotzdem nicht ausser Acht zu lassen, dass die innerhalb eines verhältnissmässig kurzen Zeitraumes und bei ruhigem Verhalten des Versuchsthieres gewonnene maximale Druckzahl (148 mm) die maximale mit dem Basch'schen Apparate verzeichnete Zahl (141 mm) um 9 mm trotz aller oben angeführten „erschwerenden Umstände" übertrifft. Wir stossen also auch bei diesem Versuche, ebenso wie bei Zadek, auf die auffallende, von genannten Autoren nicht berücksichtigte Thatsache, dass unter Umständen der an einer blossgelegten uneröffneten Arterie eines Hundes mittelst des Sphygmomanometers verzeichnete Blutdruck geringer ist als der gleichzeitig wirklich bestehende.

Potain [2]) untersuchte den Werth des von ihm, wie Seite 5 angegeben, modificirten Sphygmomanometers auf dreierlei Weise, nämlich an einem Schema, am Cadaver eines Menschen und endlich am lebenden Hunde.

1. Die ersten Versuche wurden an einem sehr sinnreich construirten Schema, in welchem ein speciell zu diesem Zwecke hergestellter Kautschukschlauch die Rolle der Radialarterie spielte, angestellt. Der Schlauch ruht auf einem Brettchen; seine beiden Enden waren mit zwei grossen, zum Theil mit Wasser gefüllten Gefässen verbunden, in welchen die Luft und das Wasser mittelst einer Spritze in eine beliebige, an zwei Manometern ablesbare Spannung versetzt werden konnte. Das eine Gefäss sollte die Druckkraft des Herzens, das andere den Widerstand der Capillaren und zugleich den minimalen Druck in der Arterie vorstellen. Pulswellen wurden mit Hülfe einer eigenen Vorrichtung, welche es ermöglichte, das Anschwellen derselben nach Willkür zu ändern, hervorgerufen. Bezüglich der Details dieses Schema muss ich auf das Original verweisen.

Das Verschwinden der Pulswellen markirte ein Marey'scher Sphygmograph. An seinem Schema konnte Potain zunächst demon-

---

[1]) cf. Basch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, p. 88.

[2]) Détermination expérimentale de la valeur du sphygmomanomètre. Archives de Physiologie normale et pathologique [5. sér.], T. 2, 1890, p. 300, April. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 229, 1891, p. 205.

striren, dass unter sonst ganz gleichen Bedingungen das Sphygmogramm ganz verschieden ausfallen kann, wenn man die Applicationsweise des Apparates nur um ein Geringes ändert[1]. Andererseits zeichnet der Sphygmograph, was die klinische Medicin gar zu gern vergisst, bei ganz verschiedenen Drücken (60 bis 100 resp. 160—200 mm) genau dieselben Curven, wenn nur die Intervalle zwischen dem Maximum des Druckes während einer Pulswelle dieselben sind (im angeführten Beispiele 40 mm). Die Aenderung des Intervalles aber um 10 mm (150—200) genügte schon, um bei unveränderter Applicationsweise des Sphygmographen Form und Höhe der aufgezeichneten Pulsationen total zu verändern, wiewohl das Maximum dasselbe geblieben war[2]. Mit dem Sphygmographen kann man also den Blutdruck auf keinen Fall messen.

Potain stellte sich bei seinen an dem Schema ausgeführten Experimenten weiter die Frage, welcher von den, während einer Pulswelle ablaufenden, verschiedenen Druckschwankungen die vom Sphygmomanometer gegebenen Zahlen entsprechen mögen. Es erschien ihm von vornherein unwahrscheinlich, dass dieselben den durch den manomètre compensateur von Marey bei Thieren angegebenen Mitteldruck vorstellen; noch weniger wahrscheinlich erschien es ihm, dass es die Minima des Druckes, das, was die Physiologen den constanten Druck nennen, sein könnten. Nachdem er sich nun überzeugt hatte, dass der an seinem Arterienschema angebrachte Marey'sche Sphygmograph genau die jeweiligen Druckmaxima und -minima markirte, constatirte er, dass dieser Apparat in demjenigen Momente das Verzeichnen von Pulswellen sistirte, wann der Druck in der aufgedrückten Pelotte des Sphygmomanometers genau dem Druckmaximum in der Arterie entsprach. Die Vergrösserung der Druckdifferenzen während des Ablaufs einer Pulswelle durch Herabdrücken des Minimums übte, bei gleichbleibendem Maximum, auf dieses Verhalten keinen Einfluss aus. Ebensowenig waren darauf die kurzen Stösse (coups de bélier) im Beginn der Pulswelle, welche den Hebel des Sphygmographen für sehr kurze Zeit etwas über das Druckmaximum emporschnellen machten, von irgendwie bemerkenswerthem Einflusse[3].

Um die Rolle des subjectiven Tastgefühls des Beobachters beim Bestimmen des Pulsverschwindens durch den Finger zu schätzen, verglich Potain die von ihm (an dem Schema) gewonnenen Daten mit denen eines andern Beobachters (François Franck). Die Uebereinstimmung war eine vollkommene.

Die Form der Pulswellen (z. B. ein pulsus tardus) übten auf das Ergebniss der Messungen keinen wesentlichen Einfluss aus.

2. Ein Versuch am menschlichen Cadaver[4] sollte die Rolle der die Arterie umgebenden Gewebe veranschaulichen. An der Leiche eines Individuums von mittlerem Alter, dessen Arterien normal zu

---

[1] l. c. p. 307.
[2] l. c. p. 312.
[3] l. c. p. 314.
[4] Faits nouveaux relatifs à la détermination expérimentale de la valeur du sphygmomanomètre. l. c. p. 681.

sein schienen, wurde die Radialis im unteren Drittel des Vorderarms blossgelegt und mittelst einer entsprechenden Canüle mit dem treibenden Gefäss des Schema verbunden; das untere Ende der Ulnaris mit dem „Flacón des minima“; als Flüssigkeit diente Ochsenblutserum zur Vermeidung allzurascher Transsudation. Trotzdem machte sich letztere bald in störender Weise geltend und gestattete bloss ein kurzes Experimentiren. Die Pulse wurden, wie oben beschrieben, erzeugt; der Sphygmomanometer wurde wie am Lebenden applicirt. Die Zahlenwerthe des Sphygmomanometers übertrafen den wirklichen Druck um 10—20 mm. Der Grund liegt nach Potain weniger in den die Arterien bedeckenden Schichten, weil die Differenzen durch das Anlegen des Apparates an die blossgelegte Arterie sich nur wenig minderten, als in dem Umstande, dass zwischen Knochen und Arterie sich als ein weiches Kissen der Pronator quadratus einlagert. Unterschieben eines metallenen Brettchens führte sofort die Angaben des Druckmanometers und des Sphygmomanometers zur Uebereinstimmung. „Dies beweist, wie wichtig die Vorschrift ist, den Vorderarm immer in eine halbe Pronation, welche den Muskel genügend entspannt, zu bringen [1]).“

3. Am Thiere machte Potain folgenden Versuch. Bei einem mittelgrossen, curarisirten Hunde wurde die linke Art. femoralis mit einem Kymographion in Verbindung gebracht [2]). An der rechten wurde unterhalb der Leistenbeuge der Sphygmomanometer, ähnlich wie an der Radialis des Menschen, applicirt. Der Apparat zeigte im Mittel um 10 mm zu viel; trotzdem aber „folgten dessen Angaben nicht weniger genau denen des Manometers“.

Die Ergebnisse seiner Arbeiten fasst Potain (l. c. p. 689) folgendermassen zusammen:

1. Die Zahlen, welche durch die Application an der Radialis des Menschen mittelst des Sphygmomanometers gewonnen werden, stehen im Verhältniss ausschliesslich zu dem Druckmaximum in dieser Arterie.

2. Die Druckminima und die intermediären Drücke üben auf die Angaben des Apparates einen nur unbedeutenden Einfluss aus.

3. Die Zahlen des Sphygmomanometers sind immer grösser als die wirklichen Druckmaxima, und zwar im Mittel höchst wahrscheinlich nicht mehr als um 10 mm Hg.

4. Diese Differenz ändert sich je nach der Dicke der die Arterien umgebenden Weichtheile und dem Grade ihrer Resistenz.

5. Der Einfluss der Rigidität der Arterienwandung auf die Angaben des Sphygmomanometers ist nur ein sehr mittelmässiger.

6. Die an verschiedenen Individuen gewonnenen Zahlen können bei ungefähr gleichen Ernährungsgraden ziemlich genau die respectiven Druckverhältnisse anzeigen.

7. Die an ein und demselben Individuum gewonnenen Zahlen befinden sich in einem ziemlich genauen Verhältnisse zu den Schwankungen seines arteriellen Blutdrucks, vorausgesetzt, dass keine besonderen Veränderungen im Zustande der Weichtheile stattgefunden haben

---

[1]) l. c. p. 685.

[2]) wie, ist nicht angegeben.

und die Untersuchungen immer bei gleicher Applicationsweise des Apparates und gleicher Sorgfalt ausgeführt werden.

Wir sehen aus diesem Ueberblick, dass die zur Controlle des Sphygmomanometers ausgeführten Versuche bloss in einem Punkte übereinstimmen, nämlich, dass die durch den genannten Apparat an todten Arterien oder an Schläuchen gewonnenen Druckwerthe den Thatsachen vollkommen entsprechen. Dagegen ergiebt sich beim Thierexperiment ein wesentlicher Widerspruch: Während Basch an der blossgelegten und auf harter Unterlage ruhenden Arterie des lebenden Thieres vollkommenes Uebereinstimmen der Angaben des Apparates mit dem Hg-Manometer behauptet (die genauen Protocolle seiner Versuche waren mir leider nicht zugänglich), sehen wir, dass die Versuche von Zadek und Babajew-Babajan ein anderes Resultat ergaben, nämlich ein Minus in den Zahlen des Sphygmomanometers; während Basch behauptet, an der nicht blossgelegten Cruralis von Hunden liessen sich keine brauchbaren Resultate erzielen, da die Differenzen mindestens 50 mm Hg betrugen, fand Potain bei ähnlichen Versuchen einen Unterschied von nur 10 mm.

Diese Widersprüche bestrebte ich mich durch meine Experimente zu klären.

IV. Eigene Versuche der Prüfung des Apparates mit Hülfe physikalischer Methoden.

Ich habe bei meinen Controllversuchen alle drei Modificationen des Sphygmomanometers benutzt. Die erste, welche ich mit A bezeichnet habe, construirte ich selbst genau nach den Angaben von Basch und Zadek.

Die Pelotte wurde in der Weise hergestellt, dass über die grössere Oeffnung eines kleinen Glastrichters von 3 cm Durchmesser zuerst eine ganze dünne Gummimembran (die Kuppe eines Gummicondoms) aufgebunden wurde; darüber kam eine Hülle aus einem dünnen unelastischen wasserdichten Seidentaffet (protectiv silk), welche so aufgebunden wurde, dass die darunter befindliche Gummimembran in Falten lag; auf diese Weise wurde jedwede Spannung derselben vermieden. Das freie Ende des Trichters communicirte durch einen ½ m langen, ziemlich dickwandigen Kautschukschlauch, von etwa 2 mm Durchmesser, mit einem zweischenkligen Quecksilbermanometer, dessen Scala in senkrechter Richtung verstellbar war. Das ganze System war mit Wasser, unter Vermeidung von Luftblasen, gefüllt; ein eingeschaltetes T-Rohr, dessen freies Ende mittelst eines Quetschhahns abschliessbar war, gestattete eine leichte Nachfüllung des Apparates, sowie das jedesmalige Einstellen unter atmosphärischen Druck; in letzterem Falle wurde der Nullpunkt bei derjenigen Stellung des Apparates fixirt, bei welcher die Basis der Pelotte und der Quecksilberspiegel im aufsteigenden Manometerschenkel sich in einer horizontalen Ebene befanden.

Der zweite Apparat war ein von der Firma Lufft in Stuttgart fabricirter transportabler Metallsphygmomanometer mit Wasserfüllung; Modification B.

Der dritte Apparat endlich entsprach der allerneuesten Vorschrift mit Luftfüllung, Modification C., und stammte aus derselben Fabrik.

Zu Beginn meiner Versuche überzeugte ich mich zuvörderst von der Richtigkeit der beiden Metallmanometer, indem ich deren Innenraum durch ein T-Rohr einerseits mit einer mit Wasser, resp. Luft gefüllten Spritze verband; durch Vorwärtsschieben des Spritzenstempels konnte ich den Druck im Inneren der Metalldose willkürlich verändern und den jeweiligen Stand des Zeigers mit dem Niveau des Quecksilberspiegels vergleichen. Die Uebereinstimmung beider Zahlen war eine sehr befriedigende. Ich will hier gleich bemerken, dass ich diese Controllversuche im Verlaufe der Arbeit mehrere Male ausgeführt habe, in der Voraussetzung, die Elasticität der Metallfeder könnte sich bei längerem Gebrauche ändern; doch konnte ich nach vierwöchentlichem Gebrauche des Apparates keine wesentlichen Aenderungen im Verhalten der Manometerfeder constatiren. Trotzdem erscheint es mir wünschenswerth, den Manometer bei längerem und häufigem — namentlich ungeschicktem — Gebrauche des Apparates von Zeit zu Zeit mit einem Quecksilbermanometer von Neuem zu calibriren.

Ein Beispiel meiner zum Zwecke der Calibrirung gewonnenen Zahlen möge hier angeführt werden. Ich will bloss vorausschicken, dass, da die Scala des Metallmanometers nur von 10—10 mm eingetheilt ist, der Druck in der Spritze derart geändert wurde, bis der Zeiger des Manometers genau auf einem Theilstriche stehen blieb; darauf wurde erst der Stand des Quecksilbers abgelesen. Letztere Zahlen sind selbstverständlich mit 2 zu multipliciren.

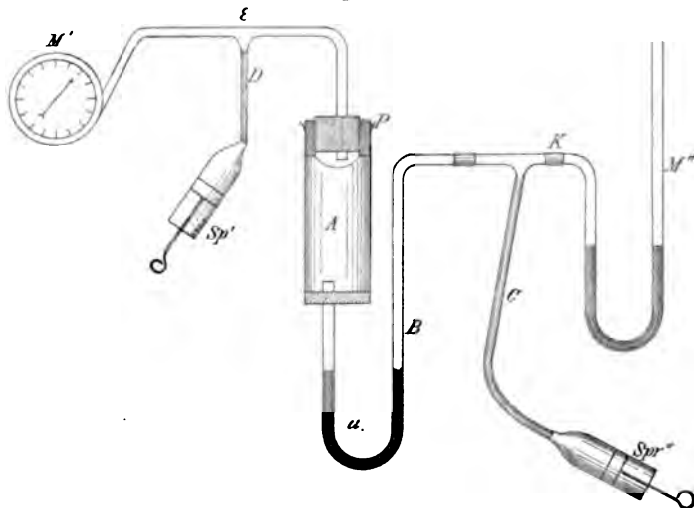
Wenn der Zeiger des Basch auf	0	stand, so zeigte der Hg-Manometer	0 mm.
„ „ „ „ „ „	10	„ „ „ „ „	5 „
„ „ „ „ „ „	20	„ „ „ „ „	10 „
„ „ „ „ „ „	30	„ „ „ „ „	15 „
„ „ „ „ „ „	40	„ „ „ „ „	19,5 „
„ „ „ „ „ „	50	„ „ „ „ „	24 „
„ „ „ „ „ „	60	„ „ „ „ „	29 „
„ „ „ „ „ „	70	„ „ „ „ „	34,5 „
„ „ „ „ „ „	80	„ „ „ „ „	39 „
„ „ „ „ „ „	90	„ „ „ „ „	45 „
„ „ „ „ „ „	100	„ „ „ „ „	50 „
„ „ „ „ „ „	110	„ „ „ „ „	55 „
„ „ „ „ „ „	120	„ „ „ „ „	61 „
„ „ „ „ „ „	130	„ „ „ „ „	65 „
„ „ „ „ „ „	140	„ „ „ „ „	71 „
„ „ „ „ „ „	150	„ „ „ „ „	75 „
„ „ „ „ „ „	180	„ „ „ „ „	91 „
„ „ „ „ „ „	200	„ „ „ „ „	100 „
„ „ „ „ „ „	220	„ „ „ „ „	109 „

Wie man aus dieser Zahlenreihe ersehen kann, ist die Uebereinstimmung zwischen Metall- und Quecksilbermanometer eine nahezu vollkommene; so kleine Differenzen, wie sie zuweilen auftreten (1—2 mm), können bei der praktischen Anwendung des Apparates kaum in Betracht gezogen werden.

Darauf hielt ich es für nothwendig die Frage zu erledigen, ob der auf der Innenfläche der Pelottenmembran herrschende Wasser-

oder Luftdruck sich mittelst derselben auch nach aussen in gleicher Weise übertragen liesse. Es hat nämlich Waldenburg[1]) gegen das Princip der Basch'schen Pelotten den Einwand erhoben, dass die mit Flüssigkeit gefüllte Pelotte schon selbst eine Wandspannung besitze, welche der Blutdruck zu überwinden habe, so dass der Flüssigkeitsdruck im Manometer zu klein ausfalle und um die Grösse dieser Pelottenspannung vergrössert werden müsse. Nun kann allerdings von einer Spannung der elastischen Kautschukmembran bei der Pelotte A nicht die Rede sein, wohl aber bei den Pelotten B und C; doch ist diese Wandspannung, wie sich aus meinen weiter unten angeführten Versuchen ersehen lässt, so gut wie ganz belanglos.

Da der Einfluss der Wandspannung nur bei der mit Luft gefüllten Pelotte, an welcher weder eine Seidenhülle, noch eine die Vorbauchung der Pelottenmembran verhindernde Metallhülse (wie bei B) angebracht war, in Betracht kommen konnte, so unterzog ich bloss diese letztere folgendem Controllversuche, zu dessen Verständniss ich auf Fig. 1 meiner Abbildung verweise: In die Pulsklappe P der Pelotte

Fig. 1.

wurde ein durchbohrter Kautschukpfropfen luftdicht eingeführt; der Innenraum der Pelotte mittelst Glasrohrs E und einem entsprechenden Kautschukrohre D mit einer Luft enthaltenden Spritze Sp', andererseits mit einem mit Luft gefüllten Metallmanometer M' verbunden. Für luftdichtes Schliessen war selbstverständlich gesorgt. Die Pelotte steckte luftdicht in einem entsprechend weiten Glasrohre A, dessen unteres, mit einem durchbohrten Kautschukpfropfen verschlossenes Ende mittelst der u-förmig gebogenen Glasröhre B und den Ansätzen C und K mit der Spritze Spr'' und dem Quecksilbermanometer M'' communicirte. Das ganze System A, B, C, K, Spr'', M'' ist unter Vermeidung von

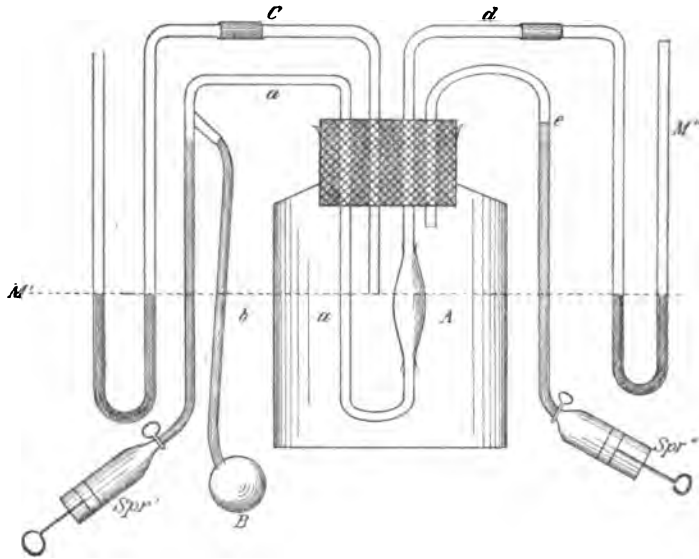
[1]) Verhandlungen der physiol. Gesellschaft zu Berlin 1880, Nr. 7, 8, 10, citirt nach Zadek.

Luftblasen mit Wasser gefüllt; in der u-Biegung befindet sich Quecksilber bis zu einer bestimmten Höhe. Wenn beide Quecksilberspiegel im u-förmigen Rohre sich in einem horizontalen Niveau befinden, was leicht zu erreichen ist, so lastet, wie aus der Zeichnung ersichtlich, auf der Pelottenmembran ein hydrostatischer Druck = Null; diese Stellung entspricht dem Nullpunkte an beiden Manometern. (Durch zeitweiliges Lüften der Verbindung bei *D* kann übrigens im Innenraum der Pelotte stets von Neuem atmosphärischer Druck hergestellt werden.) Das Lumen des Hg-Manometers *M''* empfiehlt es sich verhältnissmässig sehr eng (mit kaum 1 mm Durchmesser) zu nehmen. Wird nun der Spritzenstempel in *Sp'* vorgeschoben, so steigt der Luftdruck innerhalb der Pelotte, die Membran baucht sich etwas vor und treibt das Hg im u-förmigen Rohr und in *M''* in die Höhe. Drückt man jetzt, um das durch die Vorbauchung der Pelotte verdrängte Wasser zu ersetzen, den Stempel der Spritze *Spr''* so lange vorwärts, bis die beiden Quecksilberspiegel im u-förmigen Rohre wieder auf einem Niveau stehen — so müsste, wenn der Einwand von Waldenburg richtig wäre, jetzt der Quecksilbermanometer *M''* mehr zeigen, als der Metallmanometer *M'*, weil ja ein Theil des Druckes in der Spritze *Spr''* die Spannung der Pelottenmembran zu überwinden hatte. Es zeigt sich aber ein nahezu vollständiges Uebereinstimmen beider Manometer. Bloss bei sehr hohen Drücken, etwa bei 200—230 mm, bleibt der Metallmanometer allerdings hinter dem Hg-Manometer um 1—2 mm zurück.

Nachdem ich mich durch diese Controllversuche von der vollkommenen Zweckmässigkeit und der absolut einwandfreien Construction des Basch'schen Sphygmomanometers zur Genüge überzeugt hatte, ging ich daran, das Verhalten von aus dem Thierkörper entnommenen Arterien gegenüber einem von innen und aussen auf deren Wandung ausgeübten hydrostatischen Drucke zu untersuchen. Ich benutzte zu meinen Versuchen frische Carotiden von Kälbern, Schafen und Hunden. Auch hier überzeugte ich mich bald, dass das Princip des Basch'schen Apparates sich an der ausgeschnittenen Arterie vollkommen bewährt. Wird nämlich eine mit Spritze *Spr'* verbundene, zwischen zwei Glasröhren *a* und *d* aufgebundene Carotis, welche mit dem Manometer *M''* communicirt, und in welcher man Flüssigkeit unter einen beliebigen Druck bringen kann, in ein verstöpseltes Gefäss *A* eingeführt, dessen Inhalt durch Spritze *Spr''* gleichfalls in beliebige, am Manometer *M'* ablesbare Spannung versetzbar ist, so wird die Arterie in dem Augenblicke collabiren, wo der von aussen auf sie einwirkende Druck den im Inneren der Arterie herrschenden auch nur spurweise übersteigt. Die Versuchsanordnung ist ohne Weiteres aus Fig. 2 ersichtlich, in welcher *B* einen leicht comprimirbaren Gummiballon vorstellt, der zur Hervorrufung kleiner Druckwellen dient.

Ich habe ferner noch einige Versuche in ähnlicher Weise, wie es Basch und Potain gethan haben, ausgeführt. Eine Carotis vom Hunde wurde zwischen zwei Glasröhren aufgebunden und so aufgespannt, dass die Länge des ausgeschnittenen Stücks der ursprünglichen Länge des Stücks in der unverletzten Arterie des lebenden Thieres entsprach. Meines Wissens wurde der Umstand, dass ein Stück Arterie, aus dem lebenden Thiere entnommen,

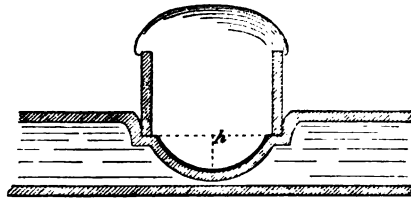
sich sofort nach dem Herausschneiden bedeutend zusammenzieht und daher einen Theil seiner ursprünglichen Wandspannung verliert, von den genannten Autoren nicht berücksichtigt. Achtet man nicht auf diesen Umstand, so sieht man, dass das Stück der Arterie sich unter

Fig. 2.

dem Einfluss von Flüssigkeitsdruck stark wurstförmig ausbaucht und viel dicker aussieht, als dies an der Arterie intra corpus bei noch viel höheren Drücken der Fall gewesen ist. Ich glaube auch gefunden zu haben, dass selbst, wenn man dem aus dem Körper des lebenden Thieres entnommenen Arterienstück durch entsprechendes Aufspannen seine ursprüngliche Länge ertheilt, trotzdem die Arterie einem von innen ausgeübten Drucke viel mehr nachgiebt, als intra corpus; besonders schien mir dies bei solchen Arterien, welche bereits ein oder zwei Tage vorher aus dem Thierkörper entnommen und in 0,6 %iger Kochsalzlösung aufbewahrt worden waren, zuzutreffen, und ich habe den Eindruck gewonnen, dass der lebenden Arterienwand elastische Kräfte innewohnen, welche kurze Zeit nach dem Absterben zu Grunde gehen, während Prof. Thoma und seine Schüler dies allerdings bestreiten. Auf diesen Widerspruch sei hier bloss andeutungsweise hingewiesen; derselbe dürfte denjenigen Forschern, welche sich mit den Elasticitätsverhältnissen der Arterienwand beschäftigen, vielleicht einer eingehenden Controlle werth erscheinen. Ich wollte nur sehen, ob die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung der ursprünglichen Länge resp. des ursprünglichen Spannungszustandes des zum Versuche dienenden Arterienstückes auf irgend welche Weise die durch Basch und Potain gewonnenen Resultate beeinflussen könnte. Das Experiment bestätigte diese Voraussetzung aber nicht. Die in oben genannter Weise aufgespannte Arterie wurde einerseits mit einer Spritze in Verbindung gebracht, an welche ausser dem Stempel noch (wie in Fig. 2)

ein Gummiballon B angesetzt war. Der andererseits mit der Arterie verbundene Hg-Manometer diente sowohl zur Angabe des durch die Spritze erzeugten Mitteldrucks als auch zur Markirung der durch den Gummiballon erzeugbaren Pulsstösse. Die auf einem Brettchen ruhende Arterie wurde durch die Pelotte A oder B so lange zusammengedrückt, bis die durch die Pulswellen erzeugten Schwankungen des Hg vollkommen aufhörten; zu Beginn der eben wieder wahrnehmbaren geringsten Oscillation des Hg-Meniscus wurde der Stand des Sphygmomanometers abgelesen. Die Uebereinstimmung des letzteren mit dem Hg-Manometer war in allen Fällen eine befriedigende, ja nahezu vollkommene, gleichviel ob die Pelotte aus freier Hand oder mittelst einer Mikrometerschraube aufgedrückt wurde. Der Sphygmomanometer zeigte gewöhnlich nur 2—3, höchstens 5 mm mehr als der Hg-Manometer. Auch war es fast ganz belanglos, ob man die Pelotte ursprünglich auf Null eingestellt, oder ihr gleich zu Beginn des Versuchs eine Spannung von 40 mm Hg verliehen hatte; letzteres empfiehlt Basch zu thun, um ein Zusammendrücken der Arterie durch den Rand des Trichters zu vermeiden.

Ich kann demnach auf Grund dieser, zu wiederholten Malen und unter den verschiedensten Variationen ausgeführten Versuche mich in demselben günstigen Sinne über die Leistung des Basch-schen Apparates an der frisch ausgeschnittenen Hunde-Arterie aussprechen, wie es alle früheren Autoren gethan haben.

Bei Anwendung von Blutgefässen sehr grosser Thiere (Pferde, Ochsen etc.) würden die Versuche natürlich weniger genau ausgefallen sein. Für mich waren Hunde mittlerer Grösse die äusserste Grenze dessen, was den experimentirenden Physiologen und Pharmakologen von der Versuchsthierwelt interessirt.

Fig. 3.

Die Pelotte C konnte bei diesen Versuchen nicht verwendet werden, weil die benutzten Carotiden mittlerer Hunde einen etwas grösseren Durchmesser besassen, als die Höhe der Pulskappe: es wäre nämlich, wie man aus Fig. 3 ohne Weiteres ersieht, in Folge dessen eine Quetschung der Arterie durch den steifen Pelottenrand unvermeidlich gewesen.

V. Eigene Versuche an Thieren.

Ich gehe nun zur Beschreibung meiner Thierversuche über. Die bei jedem derselben getroffene Anordnung wird an entsprechender Stelle genauer angeführt werden. Hier sei nur Folgendes vorausgeschickt. Sämmtliche Versuche wurden unter genauer Controlle von Herrn Professor Kobert, zum Theil von ihm selbst, ausgeführt, und ich kann für die Genauigkeit und Sorgfalt, mit der vorgegangen wurde, vollkommen einstehen. Es wurde stets mit zwei Assistenten gearbeitet. Der eine Experimentator besorgte das Aufdrücken der Pelotte, der andere verfolgte den Stand des Hg-Manometers und das Verschwinden resp. Wiederauftreten des Pulses, der dritte endlich die gleichzeitigen Angaben des Sphygmomanometers. Bei der manometrischen Blutdruckbestimmung wurde streng darauf geachtet, dass die betreffende Arterie sich in der Höhe des Nullpunktes befand; gewöhnlich wurde nach Setschenow[1]) gemessen. Die Canüle war nicht T-förmig, sondern endständig. Ebenso wurde bei Pelotte A und B darauf gesehen, dass die Kuppe der Pelottenmembran mit dem Nullpunkte des Manometers resp. mit dem Manometer selbst in einer Horizontalen zu liegen kam. Der Sinn der nachstehenden Versuche ist nun der, bei Thieren mit Druckschwankungen festzustellen, ob diese Schwankungen auch mit dem Basch'schen Apparate würden wahrnehmbar sein und ob sie gerade so ausfielen wie am Hg-Manometer.

Versuch I. Mittelgrosser Hund wurde am 10. X. 1890 sehr schwach curarisirt, tracheotomirt und sofort künstliche Respiration eingeleitet. Beide Carotiden freipräparirt; die rechte eröffnet und in gewöhnlicher Weise mit dem Hg-Manometer verbunden. Die linke wird gegen die Fingerspitze des unterlegten Mittelfingers mittelst der aus freier Hand geführten Pelotte C angedrückt. Der Puls wird vom Assistenten, welcher die Arterie dicht peripher von der Compressionsstelle zwischen Daumen und Zeigefinger hält, durch das Tastgefühl bestimmt. Die Verhältnisse sind hier ähnliche, wie bei Application des Apparates am Menschen. Die Zahlen des Hg-Manometers sind nach Setschenow aufgenommen. Die Zahlen des Sphygmomanometers entsprechen dem Zeitpunkte des eben wahrnehmbaren Wiederauftreten des Pulses.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
4 h. 35 m.	108—116	110	Thier absolut bewegungslos.
40 m.	108—116	110	
45 m.	110—120	110	
50 m.	116	115	
55 m.	110	105	Die complete Curarisirung geht zu Ende.
5 h. — m.	100—120	110	Thier wird unruhig.
5 m.	120—140	85—110	Zuckungen in den Beinen.
10 m.	150	125	Thier sehr unruhig.

[1]) Eine neue Methode die mittlere Grösse des Blutdrucks in den Arterien zu bestimmen. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 12, 1852, p. 334.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
5 h. 15 m.	166	140	Thier wieder ruhiger.
20 m.	150	140	
25 m.	150	160	
30 m.	140	150	
35 m.	156	160	
40 m.	150—160	160	
45 m.	150—170	170	
50 m.	160—170	155	Krämpfe. Die Curarewirkung hat stark abgenommen; normale Athmung fehlt aber noch.
55 m.	150	140	
6 h. — m.	160—170	180	
5 m.	170—180	160	
10 m.	160	150	
15 m.	170	170	
20 m.	185	180	
25 m.	160—180	170	Künstliche Athmung zeitweise ausgesetzt. Gleich darauf wieder respirirt.
30 m.	160—220	200	
35 m.	190—200	190	0,005 Sabadinin hydrochl. in die Vena jugul. ext. eingespritzt.
40 m.	190—200	190	Noch 0,005 Sabadinin.
45 m.	180	190	
50 m.	160—170	175	
55 m.	160—180	200	
7 h. — m.	190	195	Versuch unterbrochen.

Aus dem Versuche ist zu ersehen, dass bei der angegebenen Anordnung die Zahlen des Basch'schen Apparates nicht ganz genau denen des Hg-Manometers entsprechen. Es kommen Differenzen sowohl nach oben als nach unten vor; doch folgt der Apparat im Grossen und Ganzen den Blutdruckschwankungen.

Um die Pelotte C auch an der nicht blossgelegten Arterie anwenden zu können, erwies sich dieselbe als solche recht unbequem; die Versuche konnten ja nur an den Arteriae crurales vom Hunde unterhalb des Poupart'schen Bandes ausgeführt werden; dazu war aber die Pelotte zu klein; man konnte den Druck nicht recht reguliren und kam in Gefahr, mit dem steifen Rande die Arterie zu quetschen. Deswegen wurde zwischen „Pulskappe“ und „Druckkappe“ ein 5 cm langes T-Rohr eingeschaltet, welches als bequeme Handhabe diente; dasselbe communicirte mit einem zweischenkligen Hg-Manometer und zugleich mit einer Spritze; Alles war mit Luft gefüllt. Die Pelotte wurde folgendermassen applicirt. Das Thier wird in die Seitenlage gebracht — z. B. auf die linke Seite gelegt. Dabei befindet sich das rechte Hinterbein in einer Mittelstellung, bei welcher es leicht ist, die Cruralis an der Grenze des oberen und mittleren Drittels des Oberschenkels gegen den Knochen zu drücken; zwischen der Arterie und dem Knochen liegt dann bloss eine dünne Muskelschicht[1]). Den Puls kann man dabei ganz bequem mit dem Finger palpiren. Die Haut über

[1]) Von der Zweckmässigkeit dieser Stellung überzeugte ich mich an einem anatomischen Präparate.

dieser Stelle ist sehr dünn und bietet, besonders wenn die Haare sorgfältig abrasirt sind, einen äusserst geringen Widerstand. Um vor Compression der Arterie durch den Pelottenrand ganz sicher zu sein, wurde der Druck im Innern der Pelotte (nach der Empfehlung von Basch und Potain) mittelst der Spritze auf etwa 40 mm Hg gebracht, und dann die Pelotte auf die entsprechende Stelle der Cruralis aufgesetzt; der Druck konnte durch die Druckkappe bequem bis über 230 mm Hg gesteigert werden, weil das Lumen des T-Rohrs, sowie des Manometers ein zum Volumen der Pelotte im Verhältniss kleines war. In der linken Cruralis wurde gleichzeitig der Blutdruck manometrisch, wie gewöhnlich, gemessen.

Versuch 2 vom 19. X. 1890. Mittelgrosser Hund curarisirt und künstlich respirirt. Alle Vorbereitungen wie eben besprochen. Die am Hg-Manometer abgelesenen Zahlen sind natürlich mit 2 multiplicirt worden. Um Blutdruckschwankungen hervorzubringen, werden theils drucksteigernde Gifte (Sabadinin, Helleboreïn) injicirt, theils wird die künstliche Athmung zeitweise ausgesetzt.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
4 h. 35 m.	116—124	104	
40 m.	116—124	104	
45 m.	126—132	120	
50 m.	136—140	130	
55 m.	132—140	135	
5 h. — m.	140	130	Athmung ausgesetzt.
5 m.	140—160	150	Wieder geathmet.
10 m.	160	146	
15 m.	140	160	
20 m.	160	148	
25 m.	160	150	
30 m.	160	155	
35 m.	170	155	
40 m.	140—146	148	
45 m.	144—146	140	
50 m.	150	144	Injection von Curare (reichlich).
6 h. 12 m.	100	95	5 mg Sabadinin hydrochl. injicirt.
14 m.	104	100	
16 m.	110	104	
18 m.	114	104	
20 m.	120	110	
22 m.	130	120	
24 m.	124	110	
26 m.	—	—	1 mg Helleboreïn injicirt.
28 m.	150—170	150	
30 m.	150—170	150	
32 m.	170—180	190	
34 m.	170—184	180	
36 m.	180	170	
38 m.	170—180	160	
40 m.	170—180	160	
42 m.	164—170	156—158	
44 m.	160—166	170	
46 m.	160—164	160	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
6 h. 48 m.	158	164	
50 m.	154	160	
52 m.	140—150	144	
54 m.	120—140	140	
56 m.	130—140	132	
58 m.	130—136	132	
7 h. — m.	126	120	Athmung ausgesetzt.
2 m.	120	120	Wieder geathmet.
4 m.	140—150	134	1 mg Helleboreïn injicirt.
6 m.	134	130	
8 m.	140	130	
10 m.	—	—	
12 m.	200	216	
14 m.	210	200	Abbruch des Versuchs.

Aus diesem Versuche folgt, dass die Basch'sche Pelotte an der nicht blossgelegten Cruralis von Hunden Werthe giebt, welche uns über die jeweiligen Thiere ein, wenn auch nicht genaues, so doch immerhin unter Umständen verwerthbares Bild vor die Augen führen. Aber auch in diesem Versuche war das häufige Zurückbleiben der mit dem Sphygmomanometer gewonnenen Zahlen gegenüber dem durch den Hg-Manometer angegebenen Blutdrucke auffallend.

Versuch 3 vom 26. X. bis 12. XI. 1890. An einem grossen Hunde von 20 kg Gewicht wurde vom 26. X. ab im Verlaufe von 10 Tagen täglich um 12 Uhr Mittags der Blutdruck in der oben beschriebenen Lage an der rechten Cruralis bestimmt. Die angeführten Zahlen sind das Mittel aus 3 innerhalb 3 Minuten gemachten Messungen. Es ergab sich:

am 1. Tage 12 h. 160 mm Hg
„ 2. „ 12 „ 165 „ „
„ 3. „ 12 „ 170 „ „
„ 4. „ 12 „ 175 „ „
„ 5. „ 12 „ 160 „ „
„ 6. „ 12 „ 155 „ „
„ 7. „ 12 „ 150 „ „
„ 8. „ 12 „ 155 „ „
„ 9. „ 12 „ 160 „ „
„ 10. „ 12 „ 155 „ „
} mit Pelotte A gemessen.

Das Mittel aus diesen 10 Werthen ist 160,5 mm Hg. An demselben Thiere wurde der Blutdruck in der rechten Cruralis am 12. XI. wie gewöhnlich mittelst des Hg-Manometers bestimmt. Nachdem das Thier sich vollkommen beruhigt hatte, zeigte der Manometer 160—170 mm Hg, also ziemlich genau den im Verlaufe von 10 Tagen an derselben nicht blossgelegten Arterie bestimmten mittleren Blutdruck. Ueber der linken Cruralis wird nun mit der Pelotte A gemessen. Nach Chloraleinspritzung fand ich

	rechts (manometrisch)	links (sphygmomanometrisch)
4 h. 20 m.:	150—160	150
25	100—120	120
30	100—110	100

Auch nach Inhalation von Amylnitrit zeigte sich im Blutdruck zwischen links und rechts kein Unterschied.

In diesem Versuche waren also die Unterschiede der beiden Messungsmethoden recht gering.

Versuch 4 vom 4. XII. 1890. Kleiner Dachshund von 4250 g Gewicht. Morphiumnarkose. Die rechte Carotis auf 5—6 cm freigelegt, darunter ein kleines Brettchen geschoben und dieses in ein Stativ eingeklemmt. Die Arterie wird eröffnet und mit dem Hg-Manometer ganz frei, also ohne theilweise Absperrung des Verbindungsrohres verbunden. Die Pelotte B wurde auf dieselbe Arterie aus freier Hand über dem Brettchen aufgedrückt, bis die Schwankungen des Hg ganz aufgehört hatten; — darauf wurde allmählig mit der Compression so lange nachgelassen, bis die ersten eben wahrnehmbaren Oscillationen des Hg-Meniscus auftraten. Die Pelotte übte auf diese Weise dieselbe Wirkung aus, wie die Capillarröhre im Marey'schen Manomètre compensateur, nur dass hier, in Folge der beschriebenen Anordnung, das Hg nicht den Mitteldruck, sondern den maximalen Druck in der Arterie zeigte, welchem ja nach Basch, Potain und meinen Versuchen die Angaben des Sphygmomanometers an der todten Arterie entsprechen. Es wurde Sorge getragen, dass die Arterie während der Compression von der die Pelotte an Ausbauchung verhindernden Metallkapsel nicht gequetscht wurde. Gemessen wurde von 5 zu 5 Minuten. Es genügt, einen Auszug des Protokolles wiederzugeben:

Wenn das Hg 130 mm zeigte, so zeigte der Basch'sche Apparat 110 mm.
„ „ „ 110 „ „ „ „ „ „ „ 80 „
„ „ „ 130 „ „ „ „ „ „ „ 110 „
„ „ „ 140 „ „ „ „ „ „ „ 120 „
„ „ „ 140 „ „ „ „ „ „ „ 120 „
„ „ „ 140 „ „ „ „ „ „ „ 120 „
„ „ „ 135 „ „ „ „ „ „ „ 120 „

Der Versuch wurde unterbrochen.

Versuch 5 vom 10. XII. Grosser Hühnerhund von 21 kg; Morphiumnarkose. Carotis dextra blossgelegt und ohne Absperrung mit dem Hg-Manometer verbunden. Sehr grosse Pulse. Die Arterie wurde wie im Versuche 4 mit Pelotte B comprimirt, und der Stand beider Manometer beim Wiedererscheinen der Pulsstösse abgelesen. Die ersten 10 Zahlen wurden bei Aufdrücken der Arterie gegen die Fingerkuppe gewonnen, die übrigen nach Unterschieben des Brettchens; das Ergebniss war übrigens in beiden Fällen ganz dasselbe. Es wurde alle 2 Minuten gemessen.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
10 h. 30 m.	170	150	Die Arterie wird gegen die Fingerkuppe gedrückt.
32 m.	170	150	
34 m.	170	153	
36 m.	170	155	
38 m.	160	145	
40 m.	170	150	
42 m.	160	140	
44 m.	150	140	
46 m.	158	152	
48 m.	160	155	
			Das Brettchen wird untergeschoben.
11 h. — m.	150	140	
2 m.	160	150	
4 m.	164	150	
6 m.	164	150	
8 m.	144	154	
10 m.	150	160	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
11 h. 12 m.	160	160	
14 m.	150	160	
16 m.	160	158	
18 m.	140	150	
20 m.	166	168	
22 m.	164	158	
24 m.	150	150	
26 m.	158	160	
28 m.	168	160	
30 m.	158	156	
32 m.	140	150	
34 m.	145	160	
36 m.	150	165	
38 m.	150	160	
40 m.	150	156	
42 m.	150	162	
12 h. 20 m.	158	170	
22 m.	158	170	
24 m.	160	180	
26 m.	158	170	
28 m.	158	168	
30 m.	164	170	Statt Pelotte B wird Pelotte A aufgesetzt.
32 m.	160	164	
34 m.	160	168	
36 m.	158	158	
38 m.	156	160	
40 m.	150	160	
42 m.	154	168	
44 m.	164	164	
46 m.	160	158	
48 m.	160	164	
50 m.	160	170	
52 m.	164	158	
54 m.	164	160	
44 m.	150	160	
46 m.	150	158	
48 m.	140	150	
50 m.	150	140	
52 m.	150	148	
54 m.	160	155	
56 m.	165	165	
58 m.	160	150	
1 h. — m.	164	160	
2 m.	164	150	
4 m.	162	160	
6 m.	162	160	
8 m.	164	160	
10 m.	160	168	
12 m.	164	168	
14 m.	166	170	
16 m.	162	168	
18 m.	164	160	
			Es wird wieder Pelotte B aufgesetzt.
2 h. — m.	158	150	
2 m.	160	160	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
2 h. 4 m.	170	175	
6 m.	168	170	
8 m.	168	175	
10 m.	168	175	
12 m.	164	160	
14 m.	170	165	
16 m.	166	165	
18 m.	170	165	
20 m.	162	158	
22 m.	164	160	Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch 6 vom 18. XII. Derselbe Hund. Morphium. Carotis sinistra freipräparirt. Um dem Einwande zu begegnen, dass das Aufdrücken der Pelotte aus freier Hand ungleichartig geschehe und dadurch die Ergebnisse beeinflusse, wurde ein entsprechendes Schraubencompressorium construirt, welches bequem gestattete, die Pelotte durch Drehung eines Schraubenkopfes gegen die auf einem Brettchen ruhende Arterie aufzudrücken. Die Versuchsanordnung war im Uebrigen genau wie bei Versuch 5, bloss wurden die Messungen jede halbe Minute ausgeführt.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
10 h. 30 m.	160	150	Pelotte B; derselben wird eine ursprüngliche Spannung von 40 mm Hg gegeben.
	174	175	
31 m.	172	170	
	172	170	
32 m.	170	169	
	170	170	
33 m.	170	168	
	168	164	
34 m.	166	165	Dem Thier wird in die Vena jug. ext. 1,3 ccm einer 5 %igen Chlorbaryumlösung injicirt.
40 m.	220	190	
	224	192	
41 m.	230	200	
	228	200	
42 m.	230	202	
	224	200	
43 m.	224	205	
	212	200	
44 m.	212	200	
	214	190	
45 m.	204	190	
	208	200	
46 m.	200	180	
	204	195	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
10 h. 47 m.	204	190	
	208	200	
48 m.	200	180	
	204	194	
49 m.	204	190	
	194	180	
50 m.	190	175	
	200	180	
51 m.	190	165	
	180	160	

Versuch 7. Dasselbe Thier. Die Carotis wird unterbunden. Die Haut wird über der rechten Cruralis abrasirt, das Thier in rechte Seitenlage gebracht, wobei das Bein eine Mittelstellung erhält. In die 5—6 cm weit freipräparirte linke Art. cruralis wird die Canüle des Hg-Manometers eingeführt. Die Pelotte A wird aus freier Hand auf die nicht blossgelegte Art. cruralis dextra, an der Grenze des oberen und mittleren Drittels des Oberschenkels aufgedrückt, der Puls gleich unterhalb mit dem (die nöthige Compression zur Vermeidung collateraler Pulswellen ausübenden) Finger getastet. Die Zahlen des Sphygmomanometers wurden im Momente des eben wahrnehmbar werdenden Pulses mit dem gleichzeitigen Stand des in die linke Cruralis eingeführten Manometers verglichen (nach Setschenow).

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
9 h. 30 m.	222	220	Die Morphiumnarkose hält an. Grosse langsame Pulse, ausserordentlich fühlbar. Nachwirkung des Chlorbaryum.
31 m.	220	215	
32 m.	220	215	
33 m.	218	210	
34 m.	222	220	
35 m.	220	218	
36 m.	220	210	

Versuch 8. Dasselbe Thier. Das Thier wird auf die linke Seite gelagert. Unter die linke Cruralis das Brettchen untergeschoben, und mit der Pelotte B, wie früher an der Carotis, die Arterie durch das Schraubencompressorium gegen das Brettchen gedrückt. Das Thier bekommt noch 1,3 ccm der Chlorbaryumlösung.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
12 h. 30 m.	222	210	
	224	210	
31 m.	208	205	
	210	200	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
12 h. 32 m.	210	200	
	200	190	
33 m.	210	200	
	210	208	
34 m.	204	200	
	204	200	
35 m.	218	220	
	210	190	
36 m.	200	200	
	220	210	
37 m.	218	210	
	217	210	Der Versuch wird unterbrochen.

Aus den letzten Versuchen (4—8) sieht man, dass man bei den verschiedenen Applicationsweisen der Basch'schen Pelotten, sei es aus freier Hand oder mittelst eines Schraubencompressoriums, gleichgültig, ob der Puls getastet oder durch das Quecksilber markirt wurde, stets ein übereinstimmendes Resultat erhält, dass aber diese Angaben des Sphygmomanometers sich nicht immer mit denen des druckbestimmenden Quecksilbermanometers decken: Die Werthe des Sphygmomanometers sind nur selten denen des Hg-Manometers vollkommen gleich; häufig sind sie letzteren um etwa 10 mm überlegen, noch häufiger aber bewegen sie sich innerhalb von Grenzen, welche kleinere Zahlen als die dem reellen Drucke entsprechenden in sich schliessen.

Besonders tritt diese Erscheinung dann zu Tage, wenn man dem Versuchsthiere Substanzen ins Blut spritzt, welche die Fähigkeit besitzen, den Tonus der arteriellen Gefässe zu erhöhen, oder deren glatte Muskelfasern zur Contraction zu bringen. In Erwägung dieses Umstandes, in Erwägung ferner, dass genannte Erscheinung bloss beim lebenden Thiere, niemals aber an ausgeschnittenen Arterien beobachtet werden konnte, halte ich den Schluss für gerechtfertigt, dass die blossgelegte Arterienwandung — höchst wahrscheinlich in Folge des durch die Pelotte auf sie ausgeübten Reizes — sich activ contrahirt und der das Arterienlumen zu verschliessen strebenden Kraft der drückenden Pelotte ein gewisses Plus hinzufügt, in Folge dessen das Lumen der Arterie bereits verstrichen ist, ehe noch der durch die Pelotte ausgeübte Druck dem im Innern herrschenden Blutdrucke gleichkommt. Wenn dieses Phänomen an der nicht blossgelegten Arterie (Cruralis) nicht in demselben Masse zutrifft, so kann der Grund dafür entweder darin liegen, dass hier die Arterienwand nicht durch unmittelbare Berührung der als Fremdkörper wirkenden Pelotte direct gereizt wird, oder aber in dem Umstande, dass der Widerstand der die Arterie umgebenden Weichtheile das Minus in den Angaben des Sphygmomanometers wieder compensirt. Wie dem auch sei, so ist es trotzdem mittelst des Sphygmomanometers möglich, deutlich ausgesprochene Blut-

druckschwankungen an einer entsprechend gewählten Arterie eines nicht zu kleinen Hundes und bei sorgfältiger Application des Apparates relativ genau zu verfolgen, und hiermit ist nicht nur die vollkommene Existenzberechtigung und Verlässlichkeit des Sphygmomanometers zu klinischen Zwecken erwiesen, sondern auch der experimentelle Beweis erbracht, dass der genannte Apparat im Dienste der experimentell-medicinischen Forschung berufen ist, in manche wichtige Frage, die durch die bisher üblichen Methoden unbeantwortet bleiben musste, Licht zu bringen.

Zum Schlusse muss ich noch einige Worte betreffend die Wahl der Applicationsstelle und der Versuchsthiere anführen. Wie oben gezeigt wurde, ist es ganz bequem, an der Cruralis von Hunden den Apparat anzulegen. Am brauchbarsten halte ich für diesen Zweck die Pelotte A. Dabei ist, ausser der oben genau beschriebenen Lagerung des Thieres etc., noch auf Folgendes zu achten. Die Hunde müssen zu diesen Versuchen erst ein wenig eindressirt werden, damit sie vollkommen ruhig liegen und durch Aufregung der Thiere, gewaltsames Festhalten und dergleichen die normalen Druckschwankungen nicht beeinflusst werden. Die Hunde gewöhnen sich an diese Versuche in 3—4 Tagen. Ferner darf man nicht ausser Acht lassen, die betreffende Hautstelle sorgfältig zu rasiren. Manchmal stellt sich ein höchst störendes Zittern bei den Thieren ein, welches jede Messung vereitelt. Weibliche Hunde sind wegen des Fettpolsters nicht zu empfehlen; die Thiere müssen ganz mager sein wie trainirte Jagdhunde. Kleine Hunde sind wegen des beschränkten Operationsfeldes und der kleinen Pulse nicht zu gebrauchen; am besten eignen sich Thiere von 10—22 kg Gewicht. Ausserdem scheint an kleinen Thieren der Einfluss der Arterienwandcontraction in höherem Masse sich geltend zu machen, wie wir nach den unten angeführten Versuchen dies auch für Katzen annehmen müssen.

Ich versuchte den Apparat auch an der Temporalis und Maxillaris externa eines Pferdes zu appliciren, aber mit negativem Resultate. Störend wirkt bei meinem Pferde der ausserordentlich langsame Puls (18—20 in der Minute), dann die bei Compression genannter Arterien auftretenden Kaubewegungen.

Es mögen hier noch anhangsweise zwei Versuche an Katzen angeführt werden, welche ein ganz seltsames Resultat ergaben.

Versuch 9 vom 27. XI. Einer Katze wird 0,1 Chloralhydrat in die Vena jugul. ext. gespritzt. Beide Carotiden freipräparirt, die rechte mit dem Hg-Manometer endständig verbunden. Das Manometer zeigte einen Druck von 160—170 mm Hg. Gleichzeitig wurde der Druck an der nicht eröffneten linken Carotis, unter welche ein Brettchen geschoben war, gemessen. Der Puls wurde durch Fassen der Arterie zwischen Daumen und Zeigefinger palpirt, oder auch nur durch Aufdrücken der Arterie gegen das Brettchen mit einem Finger.

Dabei ergaben 3 rasch nach einander ohne viel Zerrungen vorgenommene Bestimmungen mit der Pelotte C die unter einander übereinstimmenden Zahlen 80—85—80, die Pelotte A sogar nur 70—70—72.

Versuch 10. An einer anderen grossen Katze war bei ganz gleicher Versuchsanordnung das Resultat ebenso unbefriedigend (Pelotte B):

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
12 h. 10 m.	160—170	100	
20 m.	160—170	120	Das Thier wird unruhig.
25 m.	180—228	160—170	

Ich kann diese Resultate nur so deuten, dass die Arterien von Katzen, da sie enger als die von Hunden sind, sich vermöge einer activen Contraction bei gleichzeitiger Compression von aussen leichter zusammenziehen als die von Hunden. Versuche an Kaninchen zu machen erschien mir danach ganz aussichtslos: sie müssen unbedingt falsche Zahlen ergeben. Wenn diese Versuche auch gegen die Verwendbarkeit des Sphygmomanometers an kleinen Thieren sprechen, so liegt doch die Möglichkeit, ihn an grossen Hunden mit Erfolg zu appliciren, ausser Zweifel. Vielleicht wird es Professor Basch, dessen Aufmerksamkeit ich hiemit auf diesen Punkt gerichtet haben möchte, gelingen, seinen Apparat speciell zur Application an nicht blossgelegten Arterien von Thieren noch zu modificiren und dadurch dem Sphygmomanometer diejenige Popularität unter den Experimentatoren verschaffen, deren er sich bereits bei den Klinikern erfreut.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Das Ergebniss der vorliegenden Arbeit lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Construction des Basch'schen Sphygmomanometers beruht auf einem vollkommen richtigen Principe.
2. Die durch den Apparat gewonnenen Zahlen kommen dem reellen Blutdruck oft recht nahe, können aber sowohl kleiner, als auch grösser als derselbe ausfallen.
3. Der Apparat giebt an der blossgelegten Arterie von Hunden gewöhnlich etwas zu kleine Zahlen.
4. Diese Erscheinung ist höchst wahrscheinlich bedingt durch eine in Folge des mechanischen Reizes auftretende active Contraction der betreffenden Arterie.
5. Der Sphygmomanometer lässt sich an der nicht blossgelegten Cruralis von mageren grösseren Hunden mit Erfolg anwenden. Bei kleinen Hunden, Katzen und Kaninchen ist die Anwendung des Apparates ungenau oder unmöglich.
6. Der Apparat lässt sich zur Bestimmung von Blutdruckschwankungen an ein und demselben dressirten passenden Hunde zu experimentell-medicinischen Zwecken Monate lang verwenden, ohne das Thier im Geringsten quälen zu müssen.
7. Die Application des Apparates ist dann nicht schwierig.

VII. Wörtliche Anführung der Titel der benutzten russischen Literatur.

Г. Шапиро. О вліяніи колебаній кровянаго давленія на дѣятельность сердца у здоровыхъ людей, а также при нѣкоторыхъ болѣзненныхъ состояніяхъ. Матеріялы для клиническаго изслѣдованія дѣятельности сердца. Дисс. С. Петербургъ. 1881.

Стельмаховичъ. Матеріялы для ученія о холодныхъ обвертываніяхъ. Дисс. С. Петербургъ. 1882.

А. Эскертъ. О кровяномъ давленіи у дѣтей. Врачъ. 1882. № 17. стр. 277.

Шолковскій. Къ вопросу о дѣйствіи горячихъ ножныхъ ваннъ. Дисс. С. Петербургъ. 1882.

Якимовъ. Къ ученію о теплыхъ ваннахъ. Дисс. С. Петербургъ. 1883.

Тархановъ. Случай произвольнаго ускоренія сердцебіенія. Международн. клинич. газета. 1882. № 13.

Лебедевъ и Порошняковъ. Сфигмоманометръ Баша въ примѣненіи къ изслѣдованію кровянаго давленія во время родовъ. Русская медицина. 1883. № 1.

Васильевъ. Матеріялы къ ученію о дѣйствіи холодныхъ и горячихъ ручныхъ ваннъ. Дисс. С. Петербургъ. 1884.

Истамановъ. О вліяніи раздраженія чувствительныхъ нервовъ на сосудистую систему человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1885.

Бабаевъ-Бабаянъ. Матеріялы къ вопросу о вліяніи гидроэлектрическихъ ваннъ на кожную чувствительность и на артеріяльное кровяное давленіе у человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1887.

Благовѣщенскій. О вліяніи общихъ холодныхъ обливаній на азотистый метаморфозъ, усвоеніе азота, пульсъ, дыханіе, кожную и внутреннюю температуру, кожнолегочныя потери и артеріяльное кровяное давленіе у здороваго человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1888.

Драйшпуль. Вліяніе ваннъ на кожнолегочныя потери и артеріяльное кровяное давленіе у дѣтей. Дисс. С. Петербургъ. 1889.

Бритневъ. Къ вопросу о вліяніи караульной службы на температуру тѣла, кожную температуру, жизненную емкость легкихъ, силу вдоха и выдоха, артеріяльное кровяное давленіе, мышечную силу и вѣсъ тѣла. Дисс. С. Петербургъ. 1889.

В. Окуневъ. Колебаніе кровянаго давленія, температуры кожной и внутренней, пульса, дыханія и кожнолегочныхъ потерь въ періодахъ зноба, жара и пота при перемежной лихорадкѣ. Дисс. С. Петербургъ. 1890.

Бацевичъ. Наблюденія надъ измѣненіями артеріяльнаго давленія и кожной температуры у беременныхъ, рожениць и родильниць. Дисс. С. Петербургъ. 1890.

Горбачевъ. Матеріялы къ вопросу о вліяніи восхожденія на горы на кровяное давленіе, температуру тѣла, пульсъ, дыханіе, кожнолегочныя потери и количество пищи. Предварительное сообщеніе. Врачъ. 1890. № 39. стр. 885.

II.

Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes.

Von

Stud. med. **Nicolai Damaskin** aus Jenisseisk in Sibirien.

Mit 2 Zinkographien im Text.

Dass die genaue Bestimmung des Eisens im Harn zu den schwierigsten Aufgaben der Harnuntersuchung gehört, ist längst bekannt. Sie erfordert eine so sorgsame Berücksichtigung aller Fehlerquellen, dass nur Monate lange Beschäftigung damit Aussicht auf brauchbare Ergebnisse eröffnet. Aus diesem Grunde schlug mir Prof. Kobert vor, ich sollte mich in die Eisenbestimmung des Harns möglichst gründlich hineinarbeiten, meine analytischen Untersuchungen über Jahre hin ausdehnen und zur Prüfung der Genauigkeit meiner Methode auch andere genau danach arbeiten lassen, um dermaleinst bei Gelegenheit meiner Dissertation über diese Frage „aus Erfahrung" sprechen zu können.

Im Nachstehenden möchte ich bereits Einiges, was ich sicher gestellt zu haben glaube, der Oeffentlichkeit übergeben, wobei ich im Voraus bemerke, dass es sich aus lauter Kleinigkeiten zusammensetzt, die aber in ihrer Gesammtheit doch nicht ganz ohne Werth sein dürften. Mit unnöthig viel Zahlen werde ich den Leser nicht belästigen, sondern nur am Schluss eine Anzahl Analysen bringen.

I. Das Eintrocknen.

Man misst, ehe man an das eigentliche Trocknen herangeht, zuerst das Volumen des zu untersuchenden, 24 Stunden lang aufgesammelten Harnes, bestimmt das specifische Gewicht (wozu ich die Mohr-Westphal'sche Wage benutzt habe), giesst die Gesammtmenge, also

gewöhnlich etwa zwei oder auch mehr Liter, in eine entsprechend grosse Porzellanschale und engt die Flüssigkeit auf dem Wasserbade oder auch auf freiem Feuer bei mässiger Kochhitze ein, bis der Harn dickflüssig wird und eine Menge von 50—100 ccm ausmacht; die Flüssigkeit nimmt dabei eine dunkelbraune bis schwarze Farbe und stark ammoniakalischen Geruch an. Darauf wird sie mittelst Gummiwischers und Spritzflasche in eine kleinere und dünnere Porzellanschale (von 15 cm Durchmesser) oder noch besser in eine möglichst geräumige Platinschale gebracht und nochmals 6—8 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei der Inhalt aber keineswegs völlig trocken wird. Wollte man die oben angegebene Menge von Harn vollkommen auf dem Wasserbade austrocknen, so wäre dies eine sehr zeitraubende Operation, eine Operation, welche vielleicht überhaupt gar nicht ausführbar ist; mir wenigstens gelang es nie, den Harn vollkommen auf dem Wasserbade auszutrocknen, selbst wenn ich ihn acht und mehr Tage darauf stehen liess: die dunkelbraune Masse blieb zähe wie vordem; beim nachherigen Erhitzen auf dem Sandbade schmolz sie, wurde dünnflüssig und schäumte ebenso stark, wie wenn sie überhaupt gar nicht so lange Zeit auf dem Wasserbade abgedampft worden wäre. Es ist daher empfehlenswerth, die Masse in der kleinen Schale nur 6—8 Stunden auf dem Wasserbade stehen zu lassen, sie dann auf ein mässig geheiztes Sandbad zu übertragen und dieses allmählig stärker und stärker zu erhitzen. Die dunkelbraune Masse fängt dabei an sehr stark zu schäumen. Das Erhitzen bedarf daher einer steten Aufsicht; es muss so lange fortgesetzt werden, bis der Schaum anfängt sich wiederum zu legen, worauf die zurückgebliebene Masse sammt der Schale ganz ohne Gefahr in den Trockenschrank gesetzt werden kann. Unterlässt man das eben beschriebene Erhitzen auf dem Sandbade und bringt man die dunkelbraune, oft anscheinend trockene und besonders beim Erkalten ganz hart werdende Masse in kleiner Schale direct in den Trockenschrank, so kann es sich ereignen, dass diese Masse hier zuerst schmilzt, dann überschäumt, und dass in Folge dessen der Versuch vereitelt wird.

Das eigentliche Trocknen geschieht im Luftbade bei 120 bis 130° C. und wird so lange fortgesetzt, bis alle Schaumblasen verschwunden sind und die heisse Masse hart, brüchig und wirklich trocken geworden ist; dies dauert verschieden lange, je nach der Beschaffenheit des Harnes. Besonders schwierig lässt sich diabetischer Harn eintrocknen, theilweise aber auch der nephritische; hier dauert das Trocknen 5 Tage oder noch länger. Für den normalen Harn sind gewöhnlich schon 24—48 Stunden genügend.

II. Das Verkohlen.

Ist die ganze Masse trocken geworden, so lässt sie sich sehr leicht und vollkommen aus der Porzellanschale herausbringen und portionsweise in einer Platinschale über einem Bunsen'schen Brenner

verkohlen. Selbstverständlich richtet man sich dabei nach der Menge der zu verkohlenden Masse und nach der Grösse der Platinschale; es ist vortheilhafter, in kleinere Portionen einzutheilen, weil das Verkohlen dabei viel schneller und vollständiger vor sich geht.

Zum Zwecke des Verkohlens eignet sich am besten eine mittelgrosse Platinschale von 10 cm Durchmesser, wie ich mich bei vielfältigen Versuchen überzeugt habe: sie giebt nichts an die zu untersuchende Substanz ab und hält beim vorsichtigen Arbeiten recht lange vor. Porzellanschalen oder Porzellantiegel platzen sehr leicht; Schalen aus irgend einem anderen Metalle, wie Kupfer und Nickel, eignen sich auch nicht dazu, weil sie von den Harnsubstanzen sehr stark angegriffen werden.

Das Verkohlen muss unter stetigem Umrühren so lange fortgesetzt werden, bis sich alle empyreumatischen Stoffe verflüchtigt haben und die ganze Masse anfängt dunkel zu glühen. Ob dabei die zu verkohlende Masse allmählig erhitzt wird oder, wie es Zaleski [1]) empfiehlt, sofort zum starken Glühen gebracht wird, ist von keinem wesentlichen Belang. Zaleski betont nämlich im Gegensatze zu Hoppe-Seyler, dass die getrocknete Lebermasse sofort zu so starkem Glühen gebracht werden müsse, wie es nur überhaupt der Bunsen'sche Brenner gestattet; die auf diese Art behandelte Kohle soll bei nachherigem Ausziehen mit Wasser im Gegensatz zu der langsam geglühten keine Spur von Eisen an den wässerigen Auszug abgeben. Dasselbe behauptet auch C. Meyer [2]). Es wäre nun überaus angenehm, diese Methode auch bei der Behandlung der Harnkohle allgemein anwenden zu können, da man dabei die Hauptmasse der Salze (ca. 20 g) bequem fortschaffen könnte und nun mit ausgezogener, sehr aschenarmer Kohle zu thun haben würde. Nun lese ich aber im Gegensatze zu den eben erwähnten Autoren bei Oidtmann [3]) ganz ausdrücklich betont, dass beim Ausziehen der Kohle mit heissem Wasser und Filtriren ein Theil des Eisens ins Filtrat übergeht. Infolgedessen fühlte ich mich veranlasst, selbst festzustellen, wie sich die nach beiden Methoden gewonnene Harnkohle verhält. Zu diesem Zwecke verkohlte ich in mehreren Versuchen die getrocknete Harnmasse auf beide Arten, d. h. zum Theil langsam und allmählig und zum Theil unter sofortigem starken Erhitzen, wie es Zaleski empfiehlt. In beiden Fällen geht nach meinen Erfahrungen stets ein Theil des Eisens ins Filtrat über. Es lässt sich zwar die Anwesenheit des Eisens im neutral reagirenden Filtrate (wenn vor dem Verkohlen kein Na_2CO_3 zugesetzt wurde) auch mit den empfindlichsten Reagentien, wie Schwefelammonium oder Rhodankalium unter Ansäuern direct nicht nachweisen; säuert man aber eine genügend grosse Portion des Filtrates mit etwas Salzsäure an, digerirt in einer Platinschale eine Zeit lang auf dem Wasserbade, resp. engt man auf ein kleineres Volumen ein und prüft nun mit den eben angegebenen Reagentien, so fällt die Prüfung stets

[1]) St. Zaleski, Studien über die Leber. 1. Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. **10**, 1886. Sep.-Abdruck.

[2]) C. Meyer, Ueber den Eisengehalt der Leberzellen des Rinderfötus, Kalbes und erwachsenen Rindes. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890, p. 39.

[3]) Heinrich Oidtmann, Die anorganischen Bestandtheile der Leber und Milz. Würzburger gekrönte Preisschrift; Linnich 1858.

deutlich positiv aus. Darauf habe ich mehrere Male auch quantitative Bestimmungen ausgeführt, um die Menge des in das Filtrat übergegangenen Eisens zu ermitteln. Diese Mengen betragen 25—50 Procent des Gesammteisens des Harnes (absolut gerechnet schwanken sie zwischen 0,3 mg und 0,7 mg Fe) und stehen in keinem sichtbaren, constanten Zusammenhange mit der Art des Verkohlens, Ausziehens etc. Aus diesem Grunde halte ich es für nöthig, die Harnkohle mit Salzsäure auszuziehen, zu filtriren und das Filtrat mit zur Untersuchung zu verwenden. Man hat dabei wenigstens den Vortheil, dass alle Phosphate mit in die Lösung übergehen; die Kohle wird daher fast aschefrei und lässt sich infolgedessen jetzt viel leichter veraschen.

Die getrocknete Harnmasse muss vollständig verkohlt werden; ist es nicht geschehen, was aus der sonst wasserklaren, dann aber braungelben Färbung des Auszuges leicht zu erkennen ist, so erleidet man Verlust, weil die eisenhaltige organische Substanz des Harnes in Wasser leicht löslich ist und beim Ausziehen ins Filtrat übergeht, aus welchem sie bei nachherigem Fällen mit Schwefelammonium dann unter Umständen nicht quantitativ mitgefällt wird. Anderseits darf das Glühen auch nicht zu lange fortgesetzt werden, weil erstens das Eisen bei Anwesenheit von Chloriden, die doch den递Haupttheil der Harnsalze darstellen, sich als Eisenchlorid verflüchtigen kann, und weil zweitens bei starkem fortgesetzten Glühen die Platinschale angegriffen wird, und zwar selbst, wenn genügende Mengen von Soda zugesetzt worden waren.

III. Das Ausziehen und Veraschen der Kohle.

Ist das Verkohlen beendet, so schüttet man, ohne zu verstäuben, vorsichtig die dunkelglühende Kohle in eine Porzellanschale, feuchtet nach dem Erkalten mit einigen Tropfen Wasser an und zerreibt zu feinem Pulver. Darauf wird die fein pulverisirte Masse mit eisenfreier Salzsäure übergossen, eine Zeit lang auf dem Wasserbade digerirt, mit Wasser verdünnt und unter Umrühren erwärmt. Man lässt nun die Kohle sich absetzen und giesst die darüber stehende Flüssigkeit durch ein eisenfreies Filter. Darauf wird die Kohle wiederum mit Wasser übergossen, erwärmt und die Flüssigkeit abfiltrirt; nach 5—6maligem Wiederholen dieser Operation wird das durch das Filter ablaufende Wasser fast HCl-frei; man bringt nun zuletzt auch die Kohle auf das Filter und wäscht auf demselben mit kaltem Wasser mit Hülfe einer Wasserluftpumpe bis zum Verschwinden der sauren Reaction aus. Das erste Filtrat wird darauf mit dem gesammten Waschwasser vereinigt, in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade stark eingeengt (fast bis zur beginnenden Krystallisation) und an einem staubfreien Orte aufgehoben.

Nachdem die Kohle vollkommen ausgewaschen und das Wasser gut abgesogen ist, bringt man die Kohle sammt dem Filter in den Trockenschrank und lässt beides in demselben bei 110° etwa 24 Stunden trocknen.

Die ausgewaschene getrocknete Kohle soll nun verascht werden. Zu diesem Zwecke gebrauchte ich ausschliesslich mittelgrosse Porzellantiegel von etwa 5 cm oberem Durchmesser; grössere Tiegel platzen leichter und auch das Veraschen erfolgt in ihnen nicht so schnell und vollkommen wie in kleineren. Platinschalen und Platintiegel sind dazu durchaus nicht zu empfehlen: sie brennen dabei durch. Bei meinen ersten Versuchen verdarb ich mehrere Platinschalen, und zwar war es ganz gleich, ob die Kohle nicht ausgezogen, oder ob sie ganz salzfrei und aufs sorgfältigste ausgewaschen worden war. Die Gefahr beruht offenbar darin, dass sich Phosphorplatin bildet. Durch Zusatz von Soda wird dieselbe vermindert, aber nicht ganz beseitigt.

Man schüttet vorsichtig die Kohle aus dem Filter in den Porzellantiegel, legt das Filter über die Kohle und glüht über einem Bunsen'schen Brenner. War die Menge der Kohle zu gross, um in einem mittelgrossen Tiegel Platz zu finden, so theilt man sie zweckmässiger in mehrere Portionen ein und verascht diese in mehreren Tiegeln zu gleicher Zeit, oder in einem und demselben Tiegel eine Portion nach der anderen.

Vor dem Glühen kann man eventuell die Kohle, der Vorsicht wegen, mit ein wenig verdünnter Schwefelsäure anfeuchten; wurde die Kohle ausgewaschen, so ist dies unnöthig.

Das Veraschen der Harnkohle geht im Allgemeinen recht langsam vor sich; viel langsamer als z. B. das Veraschen der Blut-, Leber-, Koth- oder Pflanzenkohle. Um die Operation zu beschleunigen, bediente ich mich gewöhnlich eines künstlichen Luftzuges nach F. Schulze [1]). Es darf dabei der Cylinder nur nicht zu nahe an die glühende Kohle gerückt werden, weil sonst die feinen Aschen- und Kohlentheilchen vom starken Luftzuge mitgerissen werden, und man infolgedessen Verlust erleidet.

Nachdem die Kohle vollkommen oder ziemlich vollkommen verascht worden ist, übergiesst man die Asche mit HCl, lässt etwa eine halbe Stunde auf dem Wasserbade digeriren und setzt die salzsaure Lösung der Asche dem eingedampften Filtrate der Kohle zu. Die salzsaure Lösung der gesammten Salze wird nun mit NH_3 neutralisirt und mit $(NH_4)_2S$ gefällt. Es entsteht dabei ein voluminöser Niederschlag von Phosphaten, welcher zuerst kaum graugrünlich verfärbt ist; später aber, nachdem die Flüssigkeit zugedeckt am warmen Orte etwa 20 Stunden gestanden hat, setzt sich der Niederschlag zu Boden, wobei er das fein vertheilte Schwefeleisen und etwaige sehr feine Kohlenpartikelchen, welche beim vorherigen Glühen nicht vollkommen verascht wurden, mit niederreisst und allmählig eine grüne bis schwarzgrüne Farbe annimmt. Die darüber stehende klare Flüssigkeit wird darauf abgegossen, der Niederschlag von Neuem mit $(NH_4)_2S$-haltigem Wasser übergossen, wieder decantirt und so 3—4mal, bis der Niederschlag von Chloriden frei wird. Sodann werden zuerst die decantirten Flüssigkeiten filtrirt, darauf wird auch der Niederschlag aufs Filter gebracht und schnell im zugedeckten Trichter, womöglich mit Saugvorrichtung, filtrirt und auf dem Filter gewaschen.

---

[1]) A. Fresenius, Anleitung zur quant. chem. Analyse. 6. Aufl., Bd. 2, p. 629.

Der abfiltrirte Niederschlag wird nun sammt dem Filter in einen Platintiegel gebracht, vorsichtig mit ein wenig Schwefelsäure angefeuchtet, im Trockenschranke getrocknet und darauf auf einem Bunsenschen Brenner heftig durchgeglüht, bis der jetzt vorwiegend aus Phosphaten und Sulfaten bestehende Niederschlag vollkommen weiss geworden ist. Dabei wird erstens etwaige organische Substanz zerstört, die das nachherige Titriren beeinflussen könnte, und zweitens werden, falls beim vorhergehenden Glühen die Kohle nicht vollkommen verascht worden war, oder falls beim Ausziehen der Kohle feine Kohlenpartikelchen ins Filtrat übergegangen waren, diese Kohlepartikelchen vollkommen verascht.

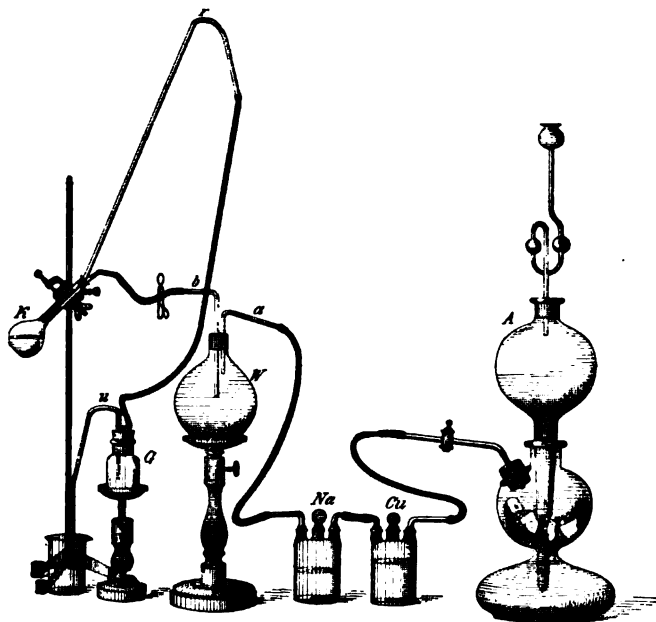
Der durchgeglühte Niederschlag wird nun in demselben Tiegel mit concentrirter HCl übergossen, auf dem Wasserbade fast zur Trockne eingedampft und darauf vorsichtig mit ein wenig concentrirter H_2SO_4 versetzt. Es entsteht dabei nach Entweichen der HCl ein weisser Niederschlag von $CaSO_4$. Darauf wird der im Tiegel befindlichen Masse etwas Wasser zugesetzt und, da stark schwefelsaure Lösungen Filter angreifen, die über dem Niederschlage sich allmählig bildende klare Schicht direct in einen 100 resp. 50 ccm fassenden Kolben decantirt. Der Rest wird abermals mit Wasser versetzt, und kann jetzt ohne Gefahr filtrirt und gründlich auf dem Filter ausgewaschen werden. Der Niederschlag auf dem Filter, mit Rhodanammonium geprüft, ist vollkommen eisenfrei. Filtrat und Waschflüssigkeit werden — eventuell nach Eindampfen, wenn die Menge zu gross war — in denselben Messkolben gebracht.

Die auf diese Weise gewonnene und in schwefelsaure Oxydverbindung umgewandelte Gesammtmenge des in Analyse befindlichen Eisens wird jetzt mittelst des Marguérite'schen Verfahrens reducirt und titrimetrisch bestimmt.

IV. Das Reduciren.

Die Reduction des schwefelsauren Eisenoxydes habe ich, um etwaige Umwandlung des Eisenoxyduls in Oxyd in Folge von Berührung mit Luft zu verhüten, unter Luftabschluss und zwar folgendermassen vorgenommen: das 50 resp. 100 ccm fassende Kölben *K* (siehe Fig. 4) wird mit einem doppelt durchbohrten Gummipfropfen versehen, in dessen eine Bohrung eine mit einem CO_2-entwickelnden Kipp'schen Apparate *A* communicirende Glasröhre eingeführt wird; die andere Bohrung fasst eine zum Gasableiten bestimmte Glasröhre *r* von mindestens 6 mm Durchmesser, die an ihrem Ende U-förmig umgebogen und mit einem Gummischlauche überzogen ist. Das Ende dieses Gummischlauches kann während des Reductionsprocesses entweder direct in ein mit Wasser gefülltes Becherglas eingetaucht gehalten werden; oder dasselbe wird, falls rasche Druckschwankungen in Folge des Abkühlens innerhalb des Kölbchens zu erwarten sind, mittelst eines Glasröhrchens mit einem luftdicht geschlossenen Gläschen *G*

verbunden, durch dessen Korken eine U-förmig abgebogene ungleichschenkelige Glasröhre *u* hindurchgeht: der kürzere Schenkel reicht fast bis zum Boden des Gläschens, der längere taucht in ein Becherglas mit Wasser. Wird nun der Druck im Kölbchen negativ, so wird das luftabschliessende Wasser bloss in das Gläschen aspirirt, ins Kölbchen, welches das Eisen enthält, kann es aber nicht gelangen.

Fig. 4.

Um das Füllen des Kölbchens mit Wasser bis zur Marke vor dem Titriren ebenfalls unter Luftabschluss zu ermöglichen, habe ich den ausgekochtes Wasser enthaltenden Kolben *W* zwischen die zweite, sodahaltige Waschflasche *Na* des Kipp'schen Apparates und das Kölbchen, in dem die Reduction vor sich geht, eingeschaltet und das Wasser mittelst des CO_2-Druckes direct ins Kölbchen hinüberfliessen lassen. Zu diesem Zwecke wird der das Wasser enthaltende Kolben *W* mit einem gut passenden, doppelt durchbohrten Korken verschlossen, durch dessen Bohrungen zwei rechtwinkelig gebogene Glasröhren gehen: die eine, *a*, wird mit dem Kipp'schen Apparate verbunden, die andere, b, ist im Korken auf und ab verschiebbar und steht mittelst eines Gummischlauches, welcher mit Quetschhahn abgeklemmt werden kann, mit dem Kölbchen *K* in Verbindung. Befinden sich nun die beiden Röhren über dem Wasserniveau im Kolben *W*, so streicht das kohlensaure Gas über dem Wasser direct ins Kölbchen *K*; ist aber die mit dem Kölbchen verbundene Glasröhre unter den Wasserspiegel heruntergedrückt, so steigt das Wasser in Folge des CO_2-Druckes in derselben in die Höhe und fliesst schliesslich ins Kölbchen *K* hinüber. — Das Kölbchen *K* ist während des Reductionsprocesses gewöhnlich, wie auf der Abbildung, schief gestellt, muss aber natürlich auf dem Gestell in

senkrechte Lage gebracht werden, um genaue Füllung bis zur Marke erzielen zu können. Schliesslich muss noch erwähnt werden, dass das kohlensaure Gas vor dem Einleiten ins Kölbchen mit Kupfersulfat- und Sodalösung gewaschen wird. Die beiden Waschflaschen sind auf der Abbildung als *Cu* und *Na* bezeichnet.

Als Reductionsmittel habe ich Zink gebraucht; es wirkt etwas langsam, dafür aber sicher, und sein Ueberschuss schadet nichts. Schweflige Säure ist als Reductionsmittel wegen schwieriger und unvollkommener Entfernbarkeit derselben aus der Lösung zu verwerfen, wie Jacobj [1]) sehr überzeugend nachgewiesen hat. Das metallische Magnesium, welches dazu neuerdings vorgeschlagen wurde, ist ebenfalls weniger geeignet, und zwar aus zwei Gründen: erstens geht die Wasserstoffentwicklung dabei zu stürmisch vor sich, so dass das Kölbchen sich dabei zu stark erwärmt, und zweitens ist, um geringe Mengen des Fe-Oxydes vollkommen zu reduciren, eine verhältnissmässig grosse Quantität des Magnesiums nothwendig.

Da sich das zur Reduction gebrauchte „reine" und angeblich eisenfreie Zink der besten Lieferanten bei qualitativer Prüfung als eisenhaltig erwies, so habe ich, um Fehler zu vermeiden, seinen Eisengehalt bestimmt und stets nur abgewogene Zinkmengen zur Analyse verwendet. Beim Berechnen wurde dann jedesmal die der verwendeten Zinkmenge zukommende Eisenmenge abgezogen. Da aber im käuflichen reinen Zink das Eisen nicht gleichmässig vertheilt ist, sondern namentlich aussen sitzt, wurden die Zinkstäbe in einem Porzellantiegel geschmolzen, um die Eisenvertheilung im Zinke gleichmässig zu machen und darauf tropfenweise in Wasser gegossen; die einzelnen Tropfen wurden getrocknet, gewogen und der durchschnittliche Eisengehalt aus drei Bestimmungen berechnet, die übrigens meist alle drei sehr naheliegende Werthe ergaben.

Der Bestimmung des Eisengehaltes im Zink muss man, obwohl er in guten Sorten (z. B. von Kahlbaum) nur gering ist, in Anbetracht der so sehr geringen Eisenmengen im Harn meines Erachtens doch eine besondere Aufmerksamkeit schenken. Den Umstand, dass die Autoren, die nicht eine ganze Tagesmenge des Harnes, sondern nur 100—150 ccm Harn zur Untersuchung verwendet haben, im Vergleich zu meinen noch zu besprechenden Ergebnissen viel höhere Werthe erhalten haben, glaube ich derart erklären zu können, dass sie beim Umrechnen vom Theil aufs Ganze den Fe-Gehalt des Zinkes mit dem des untersuchten Harnes mit multiplicirt und infolgedessen bedeutend höhere Zahlen erhalten haben. Es seien z. B. zur Reduction des in 100 ccm Harn enthaltenen Fe-Oxydes 1,5 g Zn verbraucht, was im Ganzen keine so grosse Menge darstellt. Nun enthalten die sogenannten reinen, eisenfreien Zinksorten ca. 0,023 % Fe; in 1,5 g Zn sind somit 0,345 mg Fe enthalten. Multipliciren wir jetzt diese Menge mit 15, um auf die Tagesmenge (1500 ccm) umzurechnen, so erhalten wir 5,175 mg in die Analyse künstlich eingeführtes Eisen, was auch in der That den Zahlen mehrerer Autoren entspricht.

Was nun den Reductionsprocess anbetrifft, so geschieht er wie gewöhnlich: in das die zu reducirende Fe-Oxydlösung enthaltende

---

[1]) J. Carl Jacobj, Inaug.-Dissert. Strassburg 1887, p. 23.

Kölbchen wird — wenn noch nöthig — etwas Schwefelsäure, sowie ein abgewogenes Stückchen Zink nebst etwas Platinblech oder etwas Platindraht, letzteres zur Beschleunigung der Auflösung des Zinkes, gebracht; das Kölbchen wird darauf in schräger Lage fixirt und einige Minuten CO_2-Gas durchgeleitet, um die atmosphärische Luft zu entfernen. Ist dies geschehen, so braucht man nicht die ganze Zeit hindurch einen Kohlensäurestrom durchzuleiten, sondern man klemmt den Gummischlauch ab und wartet, bis sich das Zink vollkommen aufgelöst hat, was 1—3 Stunden dauern kann. Einen Theil des Zinks unaufgelöst im Kölbchen liegen zu lassen, bedingt leicht einen Verlust, weil das Fe sich am Zink niederschlagen kann, wie Mitscherlich[1]) mit Recht betont. Nach der völligen Auflösung des Zinks prüft man einen mit dem Glasstabe herausgenommenen Tropfen mit Rhodanammoniumlösung: wird er röthlich gefärbt, was oft genug geschieht, so ist die Reduction noch nicht vollkommen und muss mit noch einem Stückchen Zink wiederholt werden. Da die Reduction selbst dann unvollkommen sein kann, wenn man sogar eine scheinbar mehr wie genügende Zinkmenge genommen hatte, so ergiebt sich, dass man aus diesem Grunde die Probe mit Rhodan nie unterlassen darf. Es muss eben die Lösung so lange weiter reducirt werden, bis der herausgenommene Tropfen nach Rhodanammoniumzusatz vollkommen farblos bleibt. Sodann wird das Kölbchen genau bis zur Marke mit Wasser gefüllt (siehe oben), durchgeschüttelt, die Lösung mittelst Pipette in zwei genau gleiche Portionen getheilt und titrirt, wobei selbstverständlich nur solche Versuche als gültig gerechnet werden dürfen, in welchen für gleiche Portionen der Fe-Oxydullösung ebenfalls vollkommen gleiche oder höchstens um 0,1 ccm differirende Mengen von Kaliumpermanganat verbraucht worden sind.

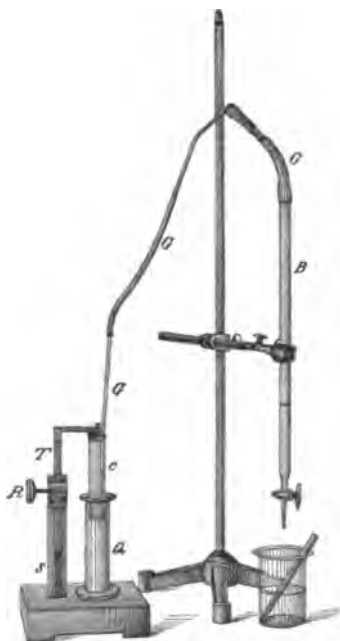
V. Das Titriren.

Es sei mir an dieser Stelle zunächst gestattet, einer Einrichtung zu erwähnen, die ich zum Zwecke des Titrirens und der später zu beschreibenden colorimetrischen Eisenbestimmung gebraucht habe. Da sich die sonst sehr bequeme und einfache Mohr'sche Quetschhahnbürette beim Titriren mit Kaliumpermanganat nicht anwenden lässt und da Geissler's Büretten und Glashahnbüretten im Grossen und Ganzen im Handhaben ebenfalls unbequem sind, so habe ich eine gewöhnliche Bürette mittelst eines dünnen Gummischlauches mit einem auf- und abbeweglichen, in Quecksilber tauchenden Glascylinder luftdicht verbunden, so dass sich beim Vermindern des Volumens des Glascylinders der Abfluss der Flüssigkeit aus der Bürette mit absoluter Sicherheit und sehr bequem reguliren lässt. Unbedingt ist dieses Reguliren des Abflusses viel genauer, als es mir mit Hülfe des an Büretten be-

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 2, 1863, p. 72.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

findlichen Glashahnes möglich gewesen wäre. Wie aus Fig. 5 ersichtlich ist, besteht diese sehr einfache und leicht zu construirende Vorrichtung aus einem Messingstativ *s*, in dessen Falze mit Hülfe eines Zahrades *R* mit schwacher Reibung ein Trieb *T* auf- und abbewegt werden kann. Mit dem oberen Ende des Triebes steht in Verbindung ein in ein (hier leer gezeichnetes) Quecksilbergefäss *Q* tauchender, unten offener Glascylinder *c* (ein einfaches Probirröhrchen mit abgesprengtem Boden), dessen obere Oeffnung mit einem durchbohrten Gummipfropfen geschlossen ist und mittelst Glas- und Gummiröhre *G* mit der Bürette *B* communicirt. Will man nun die Bürette füllen, so senkt man den Glascylinder mittelst des Zahnrades möglichst tief ins Quecksilber hinunter, taucht die Bürettenspitze in Chamäleonflüssigkeit und dreht wiederum nach oben, wobei, in Folge der Luftverdünnung in der Bürette, die Flüssigkeit bis zur gewünschten Marke in dieselbe hineingesogen wird. Bei abermaligem Senken des Glascylinders mittelst des Zahnrades fliesst die Lösung aus der Bürette, je nach Belieben, entweder im Strahle, oder in einzelnen sehr feinen Tropfen heraus.

Fig. 5.

Der Titer wurde mit Abrechnung des dem Klaviersaitendrahte zukommenden Kohlenstoffgehaltes auf metallisches Eisen eingestellt und jedesmal vor jeder Reihe von Versuchen neu controllirt, wobei natürlich die mit dem Zink eingeführte Eisenmenge abgezogen wurde. Beim Berechnen nach dem Titriren wurde von der verbrauchten Menge der Permanganatlösung ebenfalls 0,1 ccm resp. 0,05 ccm abgezogen, d. h. die Mengen, welche nach dem Eintreten der Endreaction erforderlich sind, um den 100 resp. 50 ccm der Lösung schwache, aber doch deutlich wahrnehmbare Rosafärbung zu geben.

Unter Beachtung der in den vorstehenden fünf Kapiteln gegebenen Regeln gelang es selbst ganz ungeübten jungen Medicinern schnell soweit zu kommen, dass sie durchaus brauchbare Harneisenbestimmungen ausführen konnten.

VI. Zur colorimetrischen Eisenbestimmung.

In Anbetracht der enorm intensiven Färbung des Eisenrhodanids sind die Rhodanalkalien ausgezeichnete, ja vielleicht die besten Reagentien zum qualitativen Nachweis des Eisenoxyds. Ich habe mich bei wiederholten, speciell dazu angestellten Versuchen von dieser längst

bekannten Thatsache selbst überzeugt: wenn man eine Eisenoxyd enthaltende saure Lösung mit immer mehr und mehr Wasser versetzt, so bekommt man schliesslich einen Verdünnungsgrad, bei welchem Zusatz von Ferrocyankalium zu einer Probe keine wahrnehmbare Blaufärbung mehr ergiebt; setzt man aber zu einer Probe derselben Lösung Rhodankalium oder Rhodanammonium zu, so entsteht sofort eine recht deutliche, ja verhältnissmässig intensive Rothfärbung; dieselbe ist sogar, wenn man diese Lösung noch hundertfach verdünnt, in dickeren Schichten noch unverkennbar. Die Reaction wird aber dadurch, dass man mit Hülfe von Aether den Farbstoff ausschütteln kann, an Empfindlichkeit noch um etwa das Zehnfache gesteigert. Mit Hülfe von Schwefelammonium kann man nach Fresenius Eisen noch aus Lösungen fällen, die nur $^{1}/_{1600000}$ an Sauerstoff gebundenes Eisen enthalten; aber das Rhodankalium resp. -ammonium sind doch noch empfindlicher: in Lösungen, welche nach Zusatz von Schwefelammonium nicht grünlich gefärbt werden, tritt nach Rhodanammoniumzusatz, selbst wenn man sie noch zehnfach verdünnt, noch recht deutliche Rothfärbung ein.

In Anbetracht dieser Fähigkeit der Rhodanalkalien, auch die geringsten Eisenoxydspuren in sauren Lösungen qualitativ anzuzeigen, wurden von verschiedenen Seiten und schon seit längerer Zeit Versuche gemacht, diese hohe Empfindlichkeit auch zum quantitativen colorimetrischen Nachweise des Fe-Oxydes zu verwerthen. Da aber Mengen wie 0,000002—0,000003 Fe (auf metallisches Fe berechnet) im Stande sind, 10 ccm einer angesäuerten Rhodanlösung eine deutliche Rothfärbung zu geben, so erscheint diese Methode der quantitiven Bestimmung sehr vortheilhaft, besonders für solche Substanzen, deren Eisengehalt ein sehr geringer ist, und sie ist in der That z. B. für die Untersuchung von Brunnenwässern häufig empfohlen worden. Aus diesem Grunde hat mich Herr Prof. Kobert veranlasst, mit Hülfe dieser Methode quantitative Bestimmungen auch des im Harne enthaltenen Eisens versuchsweise auszuführen. Natürlich nahm ich mir sofort vor, die colorimetrische Eisenbestimmung parallel mit der massanalytischen Bestimmung zu machen und zwar derart, dass ich zuerst einen kleineren Theil der Gesammtlösung des veraschten Harnes colorimetrisch und den grösseren titrimetrisch untersuchte, so dass die Resultate beider Untersuchungen jedes Mal mit einander verglichen werden konnten.

Zum Zwecke der colorimetrischen Bestimmung kann der Harn als solcher natürlich nicht direct verwendet werden, weil das Eisen darin in einer organischen Verbindung enthalten ist, die bei aller Empfindlichkeit unseres Reagenses keine Eisenreaction giebt; darum muss der Harn zuerst zerstört und das Eisen desselben in eine anorganische oxydische Verbindung (salzsaure, resp. schwefelsaure) umgewandelt werden, was am sichersten auf dem Wege der Veraschung und Behandlung der Asche mit Salzsäure erreicht werden kann. Ist dieses gethan, so liegt jedoch eine weitere Schwierigkeit vor: die Bedingungen zur Bildung des Eisenrhodanides in der zu untersuchenden und in der zum Vergleich dienenden bekannten Eisenlösung müssen nämlich vollkommen identisch sein; ist dies nicht der Fall, so fallen die Bestimmungen ungenau aus, und zwar desto ungenauer, je mehr die Zu-

sammensetzungen beider Lösungen auch hinsichtlich scheinbar indifferenter Substanzen von einander abweichen.

Machte ich diese Bedingungen gleich, so fielen die quantitativen Eisenbestimmungen mittelst der colorimetrischen Methode ungemein genau aus und liessen Nichts zu wünschen übrig. Nahm ich z. B. eine Eisenchloridlösung von bekanntem Eisengehalt, verdünnte einen Theil derselben, resp. liess ich von Jemand mit mir unbekannten aber genau notirten Wassermengen die Verdünnung vornehmen und bestimmte ich nun die Eisenmenge, so fand ich Fe-Mengen wie 2, 3, 7, 11 Millionstel Gramm in 10 ccm der Lösung fast ganz genau wieder; der Fehler war nicht grösser, als dass ich 0,000068 Fe fand, während 0,000070 Fe vorhanden sein sollte. Solch eine Genauigkeit lässt sich in keinem Falle von der maassanalytischen Bestimmung erwarten und noch weniger von der empfindlichsten chemischen Wage.

Trotz solcher Vorübungen sind aber meine Versuche der colorimetrischen Bestimmung des Fe-Gehaltes der Harnasche leider nicht zufriedenstellend ausgefallen. Als Lösung von bekanntem Eisengehalt benutzte ich nämlich eine angesäuerte reine Eisenchloridlösung; die salzsaure Lösung der Harnasche enthält aber ausser dem Eisenchlorid noch eine sehr beträchtliche Menge verschiedener anderer Salze, die offenbar auf die Eisenrhodanidbildung störend einwirken. In der That lässt sich dies durchs Experiment leicht bestätigen. Man könnte nun versuchen diese Bedingungen entweder durch künstlichen Zusatz der fehlenden Salze zu der Lösung von bekanntem Eisengehalt oder durch Trennung des Harneisens von allen Salzen der Aschenlösung auszugleichen. Im ersten Falle wäre es dann nöthig, jedesmal eine genaue quantitative Analyse sämmtlicher in der Harnasche vorhandener Bestandtheile vorzunehmen, um zu wissen, was bei jeder einzelnen Analyse zur ersten Lösung zugesetzt werden muss; dies wäre aber sehr umständlich und würde wohl kaum zum Ziele führen. Im zweiten Falle müsste man das Eisen von allen übrigen Salzen trennen; wie soll man aber 20—30 Millionstel Gramm Eisen getrennt fällen? Als das beste Fällungsmittel für Eisen ist Schwefelammonium zu bezeichnen; dieses ist aber hier nicht anwendbar, weil davon die Phosphate mit ausgefällt werden. Andere Fällungsmittel, mit Hülfe derer man das Eisen aus sauren Lösungen abscheiden könnte, sind die Essigsäure (zur Fällung des basisch phosphorsauren Eisenoxydes) und das kürzlich von Gottlieb[1]) zu diesem Zwecke vorgeschlagene Ferrocyankalium. Die vollkommene Fällung so kleiner Eisenmengen ist aber leider auch mit diesen beiden Mitteln unsicher, und beide liefern ja auch kein reines Eisen; so habe ich denn bei wirksamen derartigen Versuchen leider die Ueberzeugung gewonnen, dass diese Fällungsmittel entschieden nicht zu gebrauchen sind, um das Eisen des Harns zur colorimetrischen Bestimmung vorzubereiten.

Man ist also bei der colorimetrischen Eisenbestimmung der Harnasche angewiesen, die Farbe beider Lösungen bei ungleichen Salzverhältnissen zu vergleichen; somit kann man auch von vornherein keine genauen Resultate erwarten. Trotzdem ist aber diese

[1]) R. Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26, 1889, p. 1.

überaus bequeme und einfache Methode immerhin entschieden anzurathen, wo nicht absolute, sondern nur relative Werthe verlangt werden, sowie bei Substanzen, welche sehr eisenarm und in grösseren Quantitäten nicht zu verschaffen sind, was in der physiologisch-chemischen quantitativen Analyse sehr oft der Fall ist. Selbstverständlich muss man dabei versuchen, so weit es geht, störende Momente zu beseitigen und die Bedingungen möglichst auszugleichen, unter welchen folgende als die wichtigsten zu bezeichnen wären: 1) gleiche Volumina der bekannten und der zu untersuchenden Fe-Lösung; 2) gleiche Dicke der Lösungsschicht, durch die das Licht hindurchgeht; 3) gleiche Mengen der Rhodanalkalilösung; 4) gleiche Mengen der Säure; 5) gleiche Zeit, die seit Zusatz von Rhodanalkali verflossen ist, denn die Lösungen entfärben sich nach einigen Minuten recht bedeutend; 6) wenn möglich, gleiche Mengen von Salzen in beiden Lösungen.

Um dies alles einigermassen zu erreichen, habe ich folgenderweise zu verfahren: Die Harnasche wird mit einem abgemessenen Volumen Salzsäure und Wasser aufgenommen und ein paar Tropfen der vorher gemessenen Lösung mit Rhodankalium oder -ammonium qualitativ geprüft. Wenn die Färbung dabei zu intensiv wird, wird die Lösung durch weiteren Zusatz bekannter Wassermenge bis zum gewünschten Färbungsgrade verdünnt und in eine gewöhnliche Bürette eingegossen, wobei das Volumen der Lösung abgelesen und notirt wird. Darauf werden noch drei Büretten präparirt und gefüllt, und zwar: die eine mit verdünnter Salzsäure derselben Concentration, die zum Auflösen der Harnasche verwendet wurde; die zweite mit Rhodankalium- oder Rhodanammoniumlösung, und die dritte mit Eisenchloridlösung von bekanntem Eisengehalt (auf metallisches Eisen berechnet); diese letztere, besonders genau gearbeitet, enthält nur 1 ccm, ist lang ausgezogen und in 100 Theile eingetheilt. Ihr oberes Ende ist mittelst Gummischlauches mit der oben beschriebenen und abgebildeten (siehe S. 49) Saug- und Druckvorrichtnng luftdicht verbunden; ihr unteres Ende ist mittelst Gummischlauches mit einem capillar ausgezogenen Glasröhrchen verbunden. Auf diese Weise gelang es mir 1 ccm der Eisenlösung nicht etwa nur in 15—20 Tropfen einzutheilen, wie es bei einer Anwendung einer gewöhnlichen Bürette möglich ist, sondern in ca. 100 kleinere, einzelne Tropfen, deren Ausfluss aus der Bürette ausserdem sehr leicht und vollkommen sicher zu reguliren war. Als Lösung von bekanntem Eisengehalt gebrauchte ich Eisenchloridlösung, deren 10 ccm genau 1,0 mg metallisches Eisen enthielten, d. h. jeder Theilstrich (0,01 ccm) meiner Bürette entsprach 0,000001 g metallischen Eisens.

Die Bestimmung selbst wird nun folgendermassen ausgeführt: zuerst wird ein beliebiges Quantum (gewöhnlich 10 ccm) der zu untersuchenden Lösung aus der Bürette in ein Hoppe-Seyler'sches planparallelwandiges Glaskästchen und das gleiche Quantum der verdünnten Salzsäure in ein zweites, dem ersten ganz gleiches Hoppe-Seyler'sches Kästchen abgelassen: darauf werden aus der dritten Bürette in jedes Kästchen gleiche Volumina (ca. 2—3 ccm) der Rhodankalium- oder Rhodanammoniumlösung zugesetzt, wobei die zu untersuchende Lösung röthlich wird, während die Lösung im anderen Kästchen vollkommen

farblos bleibt. Beide Kästchen werden nun entsprechend der Intensität der Rothfärbung (wenn die Farbe zu intensiv — der Quere nach, wenn etwas schwach — der Länge nach) gestellt und hinter ihnen wird ein Bogen weisses Papier befestigt, wodurch sich verschiedene Farbennüancen leichter unterscheiden lassen. — Nachdem dies geschehen, wird unter Umrühren tropfenweise aus der vierten Bürette mittelst der Druckvorrichtung auf oben beschriebene Art in das zweite Kästchen die Eisenlösung zugesetzt, und zwar so lange, bis die entstehende röthliche Farbe vollkommen gleich der der zu untersuchenden Lösung geworden ist. Der Moment, wo die Farben gleich geworden sind, ist sehr leicht zu bestimmen; wenn man zweifelt, ob die Farbennüancen gleich sind, setzt man noch einen Tropfen (also 0,00001 g Fe) von der bekannten Eisenlösung aus der Bürette zu; die Farbe der Lösung wird dann sofort merkbar intensiver als die der zu untersuchenden Lösung; dies geschieht natürlich nur dann, wenn die Farbe der Lösung nicht von vornherein zu dunkel war. Falls man eine Lösung von sehr intensiver Farbe verwendet, wird man natürlich 5, 10 oder eventuell auch noch mehr Tropfen zusetzen müssen, damit sich die Farbe des Gemisches für unseren Gesichtssinn merklich verändert, ein Umstand, der selbstverständlich die Genauigkeit der Bestimmung sehr herabsetzen kann. Aus diesem Grunde habe ich stets 10—15 ccm einer Lösung verwendet, die nur 0,000014 Fe enthielt: bei dieser Concentration und bei Stellung des plan-parallelwandigen Kästchens der Länge nach kann der Zusatz eines Tropfens (also 0,000001 Fe) der Eisenlösung eine für unser Auge noch recht deutliche Farbenveränderung hervorrufen, d. h. bei der Bestimmung einer Menge von 0,000012—0,000014 Fe kann man höchstens einen Fehler von 0,000001 Fe machen. Mit anderen Worten heisst dies: die Bestimmung fällt bis zu $^1/_{14}$ des Gesammtwerthes richtig aus.

Nachdem man sich überzeugt hat, dass die Farbe der Lösungen in beiden Kästchen vollkommen gleich ist, liest man das Volumen der verbrauchten Lösung von bekanntem Eisengehalte an der Bürette ab und wiederholt den Versuch derart, dass man die Aschenlösung aus dem ersten Kästchen fortgiesst und nach Ausspülen das Kästchen genau mit der früheren verwendeten Menge des Rhodanalkali (also mit 2 resp. 3 ccm) füllt; darauf wird von der Aschenlösung aus der Bürette vorsichtig so viel abgelassen, bis die Farbe beider Lösungen wiederum die gleiche wird. Durch dieses Verfahren werden etwaige Fehler in Folge der Entfärbung der Eisenrhodanidlösung eliminirt, da dabei seit Entstehung des Eisenrhodanides annähernd gleiche Zeiten ablaufen. Das verbrauchte Volumen der Aschelösung stimmt in der Regel mit dem zuerst genommenen vollkommen überein.

Dividirt man nun das Gesammtvolumen der Aschelösung mit dem für eine Bestimmung verbrauchten und multiplicirt die erhaltene Zahl mit der abgelesenen Menge der verbrauchten Lösung von bekanntem Eisengehalt, so erhält man die absolute Fe-Menge der Gesammtasche.

Wie schon früher erwähnt, ist für eine colorimetrische Eisenbestimmung schon ein sehr geringer Bruchtheil der Aschelösung ausreichend; den nachgebliebenen grösseren Theil benutzte ich, um eine Eisenbestimmung mittelst der S. 48 besprochenen Massanalyse auszuführen, falls die (berechnete) Fe-Menge es thunlich erscheinen liess;

war aber diese Menge für eine genaue Bestimmung mittelst jener Massanalyse nicht genügend gross, so habe ich den Rest bei den colorimetrischen Bestimmungen nachgebliebenen Aschelösung auch noch colorimetrisch bestimmt. Aus einer Reihe solcher Bestimmungen des Fe-Gehaltes der Harnasche hat sich nun ergeben, dass die durch colorimetrische Methode gewonnenen Werthe stets um ein Bedeutendes niedriger ausfallen als die titrimetrischen, und beim Vergleich einer grösseren Reihe von Zahlen wurde ersichtlich, dass sich die colorimetrischen Werthe zu den titrimetrischen annähernd wie 2 zu 3 verhielten; dieses Verhältniss war zwar nicht ein ganz constantes, d. h. es ergab sich vereinzelt auch ein Verhältniss von 1 zu 2 oder 3 zu 4; aber dies war doch selten. Constant anders war dagegen das Verhältniss bei Bestimmung des Fe-Gehaltes der Blutasche. Ich hatte, Dank der Liebenswürdigkeit meines Commilitonen Joh. Zumft[1]), der sich mit Gewichtsbestimmungen der Blutasche von Menschen und Hunden beschäftigte und mir die letztere zum Zwecke der Eisenbestimmung überliess, wiederholt Gelegenheit, deren Eisengehalt colorimetrisch und titrimetrisch zu bestimmen. Hier waren die colorimetrischen Werthe ebenfalls stets niedriger als die titrimetrischen, jedoch wichen sie nicht in so hohem Grade von den wahren ab, wie es bei der Eisenbestimmung der Harnasche der Fall ist; dieser Umstand ist wahrscheinlich dem geringeren Gehalte der Blutasche an Salzen zuzuschreiben.

Es seien an dieser Stelle noch einige andere Umstände erwähnt, die bei der colorimetrischen Eisenbestimmung störend wirken können; diese sind: gelbliche Färbung der salzsauren Lösung der Harnasche und Anwesenheit fremder Metalle in der Lösung. Der erste Umstand ist meist von wesentlichem Belang, da man die Lösung vor der Bestimmung ja so wie so sehr stark verdünnt, wodurch sie fast farblos wird. Viel wichtiger ist die Anwesenheit fremder Metalle, besonders des Kupfers: es sind schon ganz geringe Spuren von Cu genügend, um die Bestimmung vollkommen zu vereiteln, weil die intensive gelbe Farbe des Kupferrhodanides (in verdünnten Lösungen) die Farbe des Eisenrhodanides verdeckt, so dass sich infolgedessen die Farben der Lösungen nicht mit einander vergleichen lassen.

VII. Ueber die Brauchbarkeit des Zerstörungsverfahrens der organischen Substanzen auf nassem Wege zum Zweck der Eisenbestimmung.

Obgleich die S. 44 beschriebene Veraschungsmethode des Harnes an und für sich nicht schwierig auszuführen ist, so ist sie doch eine sehr zeitraubende Operation. Um diesem Uebelstande abzuhelfen, ver-

---

[1]) Kritisch-exp. Studien über das Verhalten des Augenspiegelbefundes bei chron. Anämie und Chlorose und dessen Abhängigkeit von der Blutbeschaffenheit. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891, 91 pp. mit 2 Tabellen.

anlasste mich Prof. Kobert einige Versuche über die Anwendbarkeit des Zerstörungsverfahrens nach Fresenius und Babo unter Berücksichtigung der von Sonnenschein-Geserich und von G. Baumert (1890) angegebenen Verbesserungen anzustellen, da das so modificirte Verfahren relativ einfach auszuführen ist und da es mit grossem Vortheil zum qualitativen und quantitativen Nachweis anderer schweren Metalle sehr viel verwendet wird. Eine methodische Prüfung desselben auf seine Brauchbarkeit zum Eisennachweis scheint bisher noch nicht angestellt worden zu sein. Trotz wiederholter Versuche in dieser Richtung gelang es mir jedoch nie mittelst Chlorsäure und Salzsäure die eisenhaltige Substanz nicht eingedampften Harnes vollkommen zu zerstören, d. h. das Eisen derselben vom organischen Atomcomplex so abzuspalten, dass es in toto durch unsere gewöhnlichen Eisenreagentien fällbar geworden wäre: nur ein Theil des Gesammteisens war am Ende der noch so lange fortgesetzten, in der Hitze vorgenommenen Zerstörung durch Ammoniak und Schwefelammonium zu fällen; ein anderer blieb in Lösung, und nach Abfiltriren des Niederschlages konnte man im Filtrate nach Eindampfen und Veraschen desselben stets noch etwas Eisen qualitativ resp. auch quantitativ nachweisen. Ich führe hier zwei solche Versuche an.

Versuch 1. 1910 ccm Harn werden in einem Erlenmeier'schen Kolben mit 27 ccm concentrirter Chlorsäure und 35 ccm concentrirter Salzsäure in der üblichen Weise versetzt, aufs Wasserbad gebracht und 3mal 24 Stunden auf demselben stehen gelassen. Nach Ablauf des Farbenwechsels (röthlich, rothbraun, braun, chocoladenbraun, hellbraun etc.) bekommt der Harn eine helle, stroh-gelbe Farbe und wird ganz klar, ein Zeitpunkt, wo die organischen Substanzen der gewöhnlichen Anschauung nach hätten zerstört sein sollen. Der Harn wird daher jetzt vom Wasserbade genommen, aufgekocht, 3 Stunden lang mit Luft durchströmt, um das freie Chlor vollständig zu entfernen; darauf wird die chlorfreie Flüssigkeit mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt, mit $(NH_4)_2S$ gefällt, 12 Stunden stehen gelassen und filtrirt.

Der Niederschlag wird gewaschen, geglüht, mit HCl aufgenommen und colorimetrisch bestimmt: er ergiebt (ohne Correctur) **0,668 mg Fe.**

Das Filtrat eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., colorimetrisch bestimmt ergiebt (ohne Correctur) **0,200 mg Fe.**

Diesem Versuche zufolge würden also 23 % des vorhandenen Eisens uns entgangen sein, wenn wir uns auf das Chlorzerstörungsverfahren verlassen hätten. Man hätte nun glauben können, das Ergebniss müsse ein viel besseres werden, wenn mehrmals von Neuem Chlorsäure und Salzsäure dem Harn zugesetzt wird. Der nachfolgende Versuch zeigt jedoch die Irrigkeit einer solchen Annahme.

Versuch 2. Es werden am 2. Februar 1890 1880 ccm Harn eines anämischen Patienten mit 25 ccm Chlorsäure und 25 ccm Salzsäure versetzt und aufs Wasserbad gestellt; 5 Tage darauf, als völlige Entfärbung eingetreten war, werden noch 20 ccm Chlorsäure und 20 ccm Salzsäure und in den nächsten 10 Tagen immer bei eingetretener Entfärbung wiederum zu verschiedenen Zeiten Chlorsäure und Salzsäure zugesetzt, im Ganzen noch 5mal je 5 ccm, so dass Alles in Allem 70 ccm Chlorsäure und 70 ccm Salzsäure verbraucht wurden. Nach jedesmaligem Zusatz von Chlor- und Salzsäure wird der klare, strohgelbe und dem Anscheine nach ganz zerstörte Harn wiederum dunkler bis dunkelbraun, und erst etwa 24 Stunden darauf erhält der Harn von Neuem eine klare und helle Farbe. — Am 21. Februar, nachdem die Flüssigkeit 2 Tage lang hell und klar geblieben ist, wird dieselbe vom Wasserbade abgenommen und ganz ebenso behandelt wie im Versuche 1.

Der Niederschlag, colorimetrisch bestimmt, ergiebt **0,561 mg Fe.**

Das Filtrat, colorimetrisch bestimmt, ergiebt **2,157 mg Fe.**

Diesem Versuche zufolge würden uns also 79 % des vorhandenen Eisens entgangen sein, wenn wir uns auf das Chlorzerstörungsverfahren verlassen hätten. Die Ergebnisse der colorimetrischen Bestimmungen in diesen Versuchen wurden nicht durch die Massanalyse controllirt, da es mir nicht auf die absoluten Werthe des nichtgefällten Eisens ankam, sondern nur auf die Constatirung der Thatsache, dass das Eisen nicht gänzlich in eine fällbare Form umgewandelt worden war. Ich halte mich auf Grund derartiger Analysen für berechtigt zu behaupten, dass die Fresenius-Babo'sche Methode selbst in der Verbesserung von Sonnenschein-Jeserich und ausgeführt in dem von Baumert empfohlenen geschlossenen Gefässe (statt in offener Schale) als solche, für sich allein zum quantitativen Nachweis des Eisens im uneingedampften Harne nicht verwendet werden kann, weil die Zerstörung der organischen Substanzen des Harnes eine nicht vollkommene ist. Diese Unvollkommenheit der Zerstörung des Harnes wird bewiesen erstens durch das Entweichen empyreumatischer Stoffe beim Erhitzen des nach vieltägiger Zerstörung und Fällung mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ sich ergebenden eingedampften Filtrates, zweitens durch die beim Verbrennen des Filtrates sich bildende Kohle, sowie endlich drittens durch den Eisengehalt dieser Kohle.

Ob das in Rede stehende Verfahren für den eingedampften Harn brauchbar ist oder nicht, habe ich nicht weiter untersucht; es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass es um so brauchbarer wird, je mehr man das Harnwasser beseitigt. Jedenfalls dürfte es viele Chemiker geben, welche von vornherein annehmen, dass die organischen Harnbestandtheile sich durch das so sehr energisch wirkende Chlorzerstörungsverfahren auch bei grosser Verdünnung schnell und sicher zerstören lassen. Die Unrichtigkeit dieser Ansicht nachzuweisen ist der Zweck obiger Mittheilung, die nicht etwa nur für Eisen Gültigkeit hat.

VIII. Einige Analysen verschiedener Harne.

Nachdem ich die von mir angewendete Untersuchungsmethode des Harnes beschrieben habe, will ich jetzt einige Versuche selbst folgen lassen. Zunächst möchte ich bemerken, dass ich bei zahlreichen Versuchen zum Zwecke der Feststellung des Eisengehaltes des normalen Menschenharnes im Grossen und Ganzen ziemlich genau übereinstimmende Werthe und zwar etwa 1,0 mg Fe pro 24 Stunden erhalten habe. Weiter unten werde ich auch Versuche folgen lassen, welche sich mit der Bestimmung des Eisens im pathologischen Menschenharne befassen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich nur die ersten Versuche in extenso wieder.

Versuch 3, ausgeführt an einem kräftigen und gesunden, 25jährigen Individuum, ohne gleichmässige Diät, d. h. unter gewöhnlichen Lebensverhältnissen.

Analyse 1 (10. IV. 1890).

930 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,024 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe pro ccm.
Verbraucht = 2,1 ccm — 0,2 ccm.
= 1,9 ccm.

Zn = 2,10 g, enthält
= 0,4997 mg Fe.
So viel Eisen ist also in die Analyse mit dem Zn eingeführt.

1,9 × 0,8911 = 1,69309 mg Fe.
Davon sind abzuziehen 0,4997 „ „
Als Rest ergiebt sich 1,193 „ „

1,193 mg Fe waren also im 24stündigen Harne.

Analyse 2 (12. IV. 1890).

2110 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 1,95 ccm — 0,2 ccm.
= 1,75 ccm.

Zn = 1,81 g, enthält
= 0,43074 mg Fe.

x = 1,5604 — 0,4307 = 1,130 mg Fe.

Analyse 3 (13. IV. 1890).

1215 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,016 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 2,05 ccm — 0,2 ccm.
= 1,85 ccm.

Zn = 1,95 g, enthält
= 0,42334 mg Fe.

x = 1,6495 — 0,4233 = 1,226 mg Fe.

Analyse 4 (14. IV. 1891).

1300 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,0165 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 1,75 ccm — 0,2 ccm.
= 1,55 ccm.

Zn = 1,20 g, enthält
0,2856 mg Fe.

x = 1,3922 — 0,2856 = 1,107 mg Fe.

Versuch 4, an einem kräftigen, gesunden, 26jährigen Individuum ausgeführt. — Keine besondere Diät. Der Harn wurde 3mal 24 Stunden lang gesammelt und auf ein Mal verarbeitet.

3520 ccm Harn von 1,016 spec. Gewicht:

Titre = 0,6565 mg Fe.
Verbraucht = 5,7 ccm — 0,2 ccm.
= 5,5 ccm.

Zn = 3,15 g, enthält
0,74961 mg Fe.

x = 3,6107 — 0,7496 = 2,861 mg Fe pro 72 Stunden.
Durch 3 dividirt erhält man pro 24 Stunden 0,954 mg Fe.

Versuch 5, an einem gesunden, jugendlichen Individuum ausgeführt; der Harn wird 2 Tage lang gesammelt: 1315 ccm von 1,018 spec. Gewicht und 1100 ccm von 1,0215 spec. Gewicht, vereinigt und auf ein Mal verarbeitet.

2415 ccm Harn:

Titre = 0,9125 mg Fe.
Verbraucht = 2,4 ccm — 0,2 ccm.
= 2,2 ccm.

Zn = 2,27 g, enthält
0,51075 mg Fe.

x = 2,0075 — 0,5107 = 1,4968 mg Fe pro 48 Stunden.
Pro 24 Stunden ist die Fe-Menge = 0,748 mg Fe.

Versuch 6. 1695 ccm Harn von 1,010 spec. Gewicht pro 24 Stunden von einem kräftigen Manne:

Titre = 0,9125 mg Fe.
Verbraucht = 2,1 ccm — 0,1 ccm.
= 2,0 ccm.

Zn = 1,5 g, enthält
0,3375 mg Fe.

x = 1,8250 — 0,3375 = 1,487 mg Fe.

Versuch 7, an einem gesunden, jugendlichen Individuum ausgeführt:

Analyse 1.

1650 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,017 spec. Gewicht:

Titre = 0,9125 mg Fe.	Zn = 0,92 g, enthält
Verbraucht = 0,9 ccm — 0,1 ccm.	0,218 mg Fe.
= 0,8 ccm.	

x = 0,730 — 0.218 = 0,512 mg Fe.

Analyse 2.

1770 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,015 spec. Gewicht:

Titre = 0,9125 mg Fe.	Zn = 1,0 g, enthält
Verbraucht = 1,2 ccm — 0,1 ccm.	0,237 mg Fe.
= 1,1 ccm.	

x = 1,004 — 0,237 = 0,767 mg Fe.

Wie aus diesen Versuchen, die an gesunden Personen (hiesigen Commilitonen) bei ihrer gewöhnlichen Lebensweise angestellt wurden, ersichtlich ist, schwanken die pro 24 Stunden ausgeschiedenen Eisenmengen des Harnes normaler Menschen in ziemlich engen Grenzen, nämlich zwischen 0,5 mg Fe und 1,5 mg Fe; die meisten betragen etwa 1 mg Fe. Wir werden in zwei weiteren Arbeiten dieses Bändchens sehen, dass diese Werthe in der That richtig sind.

Nachdem ich nun auf diese Weise die durch den normalen menschlichen Harn ausgeschiedenen Eisenmengen genügend festgestellt zu haben glaubte, ging ich zu Untersuchung des pathologischen Menschenharnes auf seinen Eisengehalt über, da die Literatur von solchen Analysen nur wenige aufzuweisen hat. Gewissermassen als Uebergang dazu diene die Untersuchung des Hungerharns.

Zunächst drängte sich mir nämlich die Frage auf: wie wird es sich mit der so wie so schon so spärlichen Eisenausscheidung im Harn bei einem hungernden Menschen verhalten? Wird sie etwa auf Null herabgehen? Bei den beiden vielbesprochenen modernen „Hungermenschen“ scheint man diese interessante Frage auffallender Weise unbeantwortet gelassen zu haben.

Die erste Gelegenheit, die sich mir zur Beantwortung derselben bot, war ein abstinirender Patient der hiesigen psychiatrischen Klinik, der an Abulie litt und keine Spur von Nahrung oder Trank zu sich nahm.

Versuch 8, am eben bezeichneten Patienten.

Es wird vom 3. und 4. Tage der völligen Abstinenz der Gesammtharn gesammelt. Er beträgt 1075 ccm; er wird verascht und titrirt. Es ergiebt sich 0,784 mg Fe pro 48 Stunden.

Eine vorher ausgeführte Bestimmung mittelst der colorimetrischen Methode ergab einen Werth von 0,547 mg Fe pro 48 Stunden.

Pro 24 Stunden berechnet, beträgt somit die Eisenausscheidung des Hungernden im Harn 0,392 mg Fe. Bei längerem Hungern nimmt sie, wie ich vielleicht in einer späteren Publication zeigen werde, wieder zu, offenbar, weil dann ein massenhafter Untergang von rothen Blutkörperchen eintritt.

Versuch 9, an einem hochgradig icterischen, 45 Jahre alten Patienten ausgeführt, der an Carcinoma hepatis litt. Intensive icterische Verfärbung der Conjunctiva und der Hautdecken. Der Harn intensiv grün-schwarz, in dickeren Schichten geradezu tintenschwarz.

Analyse 1.

660 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,023 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge colorimetrisch bestimmt; sie beträgt 0,720 mg Fe.

Analyse 2.

1540 ccm Harn pro 48 Stunden von 1,023 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge colorimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,912 mg Fe.

Die gemeinschaftliche Controlle der Werthe dieser beiden Analysen (in Summa 2,632 mg Fe) mittelst der Maassanalyse ergiebt 3,632 mg Fe. Somit ist der wahre Fe-Gehalt für die Analyse 1 [x : 3,632 = 0,720 : 2,632] annähernd gleich 0,994 mg Fe pro 24 Stunden und für die Analyse 2 [x : 3,632 = 1,912 : 2,632] gleich 2,638 mg Fe pro 48 Stunden, d. h. pro 24 Stunden berechnet, ist die Fe-Menge in der Analyse 2 gleich 1,319 mg Fe. Der Durchschnitt beider Analysen ergiebt nach der Massanalyse 1,156 mg Fe.

Der Durchschnitt von Analyse 1 und 2 ergiebt 0,938 mg Fe. In Worten ausgedrückt heisst dies: bei schwerem Icterus kann die Eisenausscheidung im Harn normale Werthe ergeben. Offenbar handelt es sich hier um einen Fall von Stauungsicterus, d. h. um Verlegung eines Gallengangs durch einen carcinomatösen Knoten. Bei Icterus in Folge massenhafter Umbildung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff dürfte die Eisenmenge des Harns vermuthlich sehr beträchtlich gesteigert sein.

Versuch 10, an einem an Nephritis interstitialis seit Jahren leidenden Manne ausgeführt; der Harn ist blass, von geringem spec. Gewicht und enthält etwa 0,8% Eiweiss.

Analyse 1.

2390 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge titrimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,524 mg Fe.

Analyse 2.

2155 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge titrimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,083 mg Fe.

Der Durchschnitt beider Analysen ergiebt 1,303 mg Fe.

Das Ergebniss dieses Versuches in Worten ausgedrückt lautet: bei interstitieller Nephritis kann die Eisenausscheidung im Harn normal oder höchstens spurweise erhöht sein.

Versuch 11, an einem anderen Patienten mit parenchymatöser Nephritis ausgeführt; der Harn ist etwas trübe und sehr eiweissreich. 1700 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,017 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 2,030 mg Fe.

Diese Analyse beweist, dass bei der parenchymatösen Nephritis zu einer Zeit, wo der Harn sehr reich an Eiweiss und durch morphotische Elemente getrübt ist, die Eisenausscheidung durch den Harn um 100 % gesteigert sein kann.

Versuch 12, an einer jugendlichen, an Diabetes mellitus leidenden Patientin ausgeführt; Patientin bekommt ausschliesslich Fleischnahrung. Der Harn ist sehr zuckerreich. 2510 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,029 spec. Gewicht, verascht und titrirt, ergaben 2,158 mg Fe.

Zwei weitere Analysen misslangen, weil die Eintrocknung und Verarbeitung des diabetischen Harns ungemein schwierig ist. Immerhin zeugt auch schon diese eine Analyse, dass bei der Zuckerharnruhr die pro Tag ausgeschiedenen Eisenmengen so bedeutend erhöht sind, dass die für parenchymatöse Nephritis von mir gefundenen Werthe noch übertroffen werden.

Versuch 13, an einer an Pneumonia crouposa leidenden, 32jährigen Frau ausgeführt. Hohes Fieber. Der Harn sieht röthlich aus und enthält geringe Spuren von Eiweiss.

Analyse 1.

690 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,020 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 0,558 mg Fe.

Analyse 2.

1200 ccm Harn pro 42 Stunden von 1,020 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 1,043 mg Fe; pro 24 Stunden ergiebt sich durch Berechnung 0,596 mg Fe.

Dieser Versuch zeigt, dass bei der croupösen Lungenentzündung die Eisenausscheidung durch den Harn nicht gesteigert, sondern entsprechend der geringen Nahrungsaufnahme vermindert ist.

Versuch 14, an einem 30jährigen Patienten mit hochgradiger Anämie ausgeführt. Klarer, wässriger Harn. Ursache der seit langer Zeit bestehenden Anämie unklar.

Analyse 1.

2120 ccm Harn pro 24 Stunden werden verascht und titrirt; Fe-Menge = 1,815 mg Fe.

Analyse 2.

1315 ccm Harn pro 24 Stunden werden verascht und colorimetrisch bestimmt; danach beträgt die Fe-Menge 0,932 mg; durch Titriren ergiebt sich 1,534 mg Fe.

Versuch 15, an einem an essentieller Anämie leidenden Manne ausgeführt. 1050 ccm pro 24 Stunden von 1,025 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; es finden sich 2,341 mg Fe.

Versuch 16, an einem anderen, ebenfalls an perniciöser Anämie leidenden Manne ausgeführt.

Analyse 1.

1360 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,013 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; Fe-Menge = 3,084 mg Fe.

Analyse 2.

1785 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,012 spec. Gewicht verascht und titrirt; Fe-Menge = 2,378 mg Fe.

Der Durchschnitt beider Analysen beträgt 2,731 mg Fe.

Diese Versuche zeigen, dass bei der echten perniciösen Anämie die Ausscheidung von Eisen im Harn weit über 100 % gesteigert ist. Offenbar hängt diese Steigerung mit dem Schwund des Hämoglobins im Blute zusammen. Bei Anämien, welche auf Blutungen (nach aussen hin) beruhen, ist natürlich eher eine Abnahme des Eisengehaltes im Harn als eine Zunahme zu erwarten.

Versuch 17, an einer hochgradig anämischen Patientin ausgeführt. Die spätere Autopsie hat als Ursache des in vita oft auftretenden Blutbrechens und der Anämie Magenblutungen in Folge eines Ulcus ventriculi erwiesen.

— Die im Nachstehenden angegebenen Harnmengen entsprechen nicht vollkommen den 24stündigen Mengen, da die Patientin in Folge Benommenseins einen geringen Theil des Urins unter sich gehen liess.

Analyse 1.

930 ccm Harn von 1,010 spec. Gewicht verascht und titrirt; die Fe-Menge = 0,755 mg Fe.

Analyse 2.

840 ccm Harn von 1,019 spec. Gewicht verascht und titrirt; die Fe-Menge = 0,567 mg Fe.

Diese Analysen zeigen, dass in der That bei Blutungsanämie die Eisenmengen des Harnes nicht vermehrt, sondern eher vermindert sind.

Versuch 18, an einem anämischen Patienten ausgeführt, welchem 2 Mal je 7 mg Fe in Form von Ferrum citricum oxydatum subcutan injicirt werden.

Analyse 1 (5. II. 1890).

920 ccm Harn pro 24 Stunden vom Tage vor der Injection werden verascht und colorimetrisch bestimmt; die Fe-Menge beträgt danach 0,828 mg Fe. Die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 1,240 mg Fe.

Analyse 2 (7. II. 1890).

Am 6. Februar 1890 wird dem Patienten zum ersten Male 0,007 Fe in Form von Ferrum citr. oxydat. injicirt. Im Laufe von 24 Stunden nach der Injection werden 1260 ccm Harn gesammelt. Nach Zusatz von Schwefelammonium entsteht im Reagensglase ein Niederschlag, welcher sich nach einigen Stunden grünlich verfärbt. Es war also offenbar unorganisches oder nur locker organisch gebundenes Eisen im Harn enthalten, während an den vorhergehenden Tagen dies natürlich nicht der Fall gewesen war. Aus diesem Grunde suchte ich diese nach der Injection in den Harn gelangte Fe-Menge von der dem Harne normaliter zukommenden zu trennen und jede von beiden für sich allein zu bestimmen. Zu diesem Zwecke habe ich den Harn auf dem Wasserbade eingeengt, Schwefelammonium im Ueberschusse zugesetzt, 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt und nun Niederschlag und Filtrat besonders untersucht.

1) Niederschlag sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt enthält 0,578 mg Fe; die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 1,195 mg Fe.

2) Das Filtrat eingedampft, verascht und colorimetrisch bestimmt enthält 0,408 mg Fe; die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 0,902 mg Fe.

Analyse 3 (8. II. 1890).

Am 7. Februar 1890 abermalige Injection von 0,007 Fe (als Ferrum citr. oxyd.). Pro 24 Stunden werden 1745 ccm Harn gesammelt und wie in Analyse 2 behandelt.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,846 mg Fe.
titrimetrisch: 1,284 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,705 mg Fe.
titrimetrisch: 1,052 mg Fe.

Analyse 4 (9. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 1575 ccm Harn pro 24 Stunden; behandelt wie in Analyse 2.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,530 mg Fe.
titrimetrisch: 1,235 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,824 mg Fe.
titrimetrisch: 1,234 mg Fe.

Analyse 5 (10. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 1435 ccm Harn pro 24 Stunden; behandelt wie in Analyse 2.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,583 mg Fe.
titrimetrisch: 1,215 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,715 mg Fe.
titrimetrisch: 1,680 mg Fe.

Analyse 6 (12. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 2200 ccm Harn (pro 40 Stunden) behandelt wie in der Analyse 2.

1) Niederschlag pro 40 Stunden enthält colorimetrisch bestimmt: 0,970 mg Fe. Titrimetrisch wäre die Fe-Menge auf: 1,63 mg Fe anzuschlagen, da $x : 4{,}276 = 0{,}970 : 2{,}548$; $x = 1{,}63$.

2) Filtrat pro 40 Stunden enthält colorimetrisch bestimmt: 1,578 mg Fe. Titrimetrisch berechnet sich die Fe-Menge auf 2,65 mg Fe, da $x : 4{,}276 = 1{,}578 : 2{,}548$; $x = 2{,}65$. In dieser Analyse wurden nämlich die Werthe der colorimetrischen Methode nicht einzeln durch die Titrirmethode controllirt, sondern gemeinschaftlich; der für die Summe erhaltene Werth war = 4,276 mg Fe.

Somit wäre der Fe-Gehalt des Niederschlages pro 24 Stunden $= \frac{1{,}63 \times 24}{40}$ = 0,980 mg Fe und der des Filtrats $= \frac{2{,}65 \times 24}{40} = 1{,}590$ mg Fe.

Analyse 7 (13. II. 1890).

Da die mit Schwefelammonium vorgenommene Prüfung keinen grünlichen Niederschlag mehr ergeben hatte, so werden die pro 24 Stunden gesammelten 1230 ccm Harn direct verascht; colorimetrisch bestimmt ist die Fe-Menge = 0,678 mg Fe, und titrimetrisch = 0,988 mg Fe.

Addirt man die in den abfiltrirten und veraschten Niederschlägen enthaltenen Fe-Mengen der letzten Versuchsreihe (Versuch 18) zusammen, und zwar nur die durch die Titrirmethode gewonnenen Werthe, weil sie viel genauer und zuverlässiger sind als die colorimetrischen, so erhält man als Summe = 6,559, resp. wenn wir die für 40 Stunden gefundene Menge auf zwei ganze Tage umrechnen, 6,909 mg Fe. Ob diese Fe-Menge nur aus dem subcutan injicirten Eisen stammt, oder ob ein minimaler Theil von ihr dem Harne selbst angehörte, d. h. z. B. den Epithelien und anderen morphotischen Elementen, und nur beim Fällen mitgefällt resp. mitgerissen und abfiltrirt wurde, war natürlich vor der Hand nicht zu entscheiden und soll weiter unten noch besprochen werden. Dass aber dieser Theil ein sehr geringer sein muss, wird jedem aufmerksamen Leser dieser Versuche wohl schon von vornherein klar sein. Derselbe beträgt, wie die weiter unten folgenden Versuche zeigen werden, und wie ich hier, um den Versuch verständlich zu machen, voraus bemerken will, etwa den 7.—8. Theil des normalen organisch festgebundenen Harneisens. Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, beträgt der achte Theil des während der 8 Versuchstage ausgeschiedenen normalen, organisch festgebunden Eisens $\frac{10{,}276}{8} = 1{,}284$ mg Fe. Rechnen wir dies von der Summe des aus dem Harn direct fällbaren Eisens ab, so erhalten wir $6{,}909 - 1{,}274 = 5{,}625$ mg unorganisches, auf die Einspritzung zu beziehendes Eisen.

Datum.	Normales, organisch fest gebundenes Eisen.	Unorganisches Eisen + mechanisch mit niedergerissenes.	Bemerkungen.
5. II.	1.240 mg Fe	0	
7. II.	0,902 „ „	1,195 mg Fe	Am 6. und 7. II. je 7 mg Fe subcutan injicirt.
8. II.	1,052 „ „	1,284 „ „	
9. II.	1,234 „ „	1,235 „ „	
10. II.	1,680 „ „	1,215 „ „	
11. II.	1,590 „ „	0,980 „ „	Berechnet pro 2mal 24 Stunden aus der für 40 Stunden gefundenen Menge.
12. II.	1,590 „ „	0,980 „ „	
13. II.	0,988 „ „	0	
Summe für 8 Tage	10,276	6,909	

Von den subcutan eingespritzten 14 mg Fe sind also 5,625 mg = 40,18 % im Harn unverändert, d. h. ohne in organische feste Bindung eingegangen zu sein im Harn, wieder ausgeschieden worden. Nun hat Prof. Kobert schon 1883 darauf hingewiesen, dass subcutan eingespritztes Eisen bei Thieren die Niere reizt; diesem Ausspruch ist, was Menschen anlangt, von Glävecke widersprochen worden. Meine Versuche zeigen jedoch, dass die Befürchtung Kobert's, es möchte das eingespritzte Eisen selbst bei Verwendung ganz geringer Mengen ungebunden, d. h. in einer der Niere sehr gefährlichen Form zur Ausscheidung gelangen, in der That richtig ist. Ich muss mich daher durchaus der Ansicht Prof. Kobert's anschliessen, dass die Subcutaninjectionen des von Hans Meyer zuerst und zwar für Thiere benutzten citronensauren Eisenoxyddoppelsalzes dem Menschen vielleicht mehr schaden als nützen und unter allen Umständen mit grösster Vorsicht, d. h. selten und in sehr kleinen Dosen auszuführen sind. Ob es auch nur ein einziges Eisenpräparat giebt, welches diese Gefahr nicht mit sich bringt, ist mir zweifelhaft.

Ich habe vorhin angedeutet, dass auch im normalen Menschenharne ein, wenn auch recht kleiner, so doch immerhin nachweisbarer Theil des Eisens durch Schwefelammonium zwar nicht grün-schwarz gefärbt, aber doch niedergerissen wird und also scheinbar im Sinne der Chemie fällbar ist. Die Erklärung dieses scheinbaren Widerspruches liegt darin, dass der Harn stets suspendirte Epithelzellen aus der Blase etc. enthält, die natürlich eisenhaltig sind. Um diese Frage experimentell zu entscheiden und das Verhältniss der Fe-Mengen des eigentlichen, d. h. des filtrirten Harnes zu denjenigen der in ihm stets vorhandenen morphotischen Elemente zu ermitteln — wenn sich die letzteren überhaupt als constant eisenhaltig erweisen sollten — habe ich die folgenden Versuche ausgeführt. Ich habe meinen Zweck in der Weise am Besten zu erreichen geglaubt, dass der Harn nicht direct filtrirt wurde, weil dabei ja etwas von seinen feinen mikroskopischen Elementen durch die Filterporen hindurch schlüpfen könnte, sondern dass ich ihn mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction ver-

setzte und abstehen liess. Der bei alkalischer Reaction entstehende mächtige Phosphatniederschlag reisst natürlich Alles, was von morphotischen Elementen suspendirt ist, quantitativ mit nieder; die über dem abgesetzten Niederschlage stehende klare Flüssigkeit wird decantirt und filtrirt, worauf auch der Rückstand selbst auf's Filter gebracht und gewaschen wird. Die Phosphate können nachträglich durch Lösen auf dem Filter mit verdünnter Schwefelsäure wieder entfernt werden, und es bleiben dann bloss die morphotischen Harnelemente zurück; doch ist das Ergebniss der Analyse ganz dasselbe, ob man die Phosphate mit verascht oder nicht.

Nach Veraschen des Rückstandes sammt Filter (natürlich ein aschefreies, mit Salzsäure ausgezogenes Filter) erweist sich die Asche stets eisenhaltig; die vorhandene Fe-Menge ist jedoch stets so gering, dass sie fast in den Fehlergrenzen der titrimetrischen Methode liegt und infolgedessen durch die letztere nicht genau bestimmt werden kann; aus diesem Grunde habe ich mich der colorimetrischen Methode bedient, um mir eine annähernde Vorstellung von ihrer Grösse zu verschaffen. Die diesbezüglichen Analysen sind folgende:

Versuch 19, ausgeführt am Harn von durchaus gesunden Personen nach der eben besprochenen Methode.

Analyse 1.

1640 ccm Gesammtharn pro 24 Stunden, von einem gesunden, kräftigen Manne.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, enthält 0,113 mg Fe.

2) Filtrat des Harns eingedampft etc., verascht, colorimetrisch bestimmt, enthält 0,822 mg Fe.

Wenn wir annehmen, dass sich in dieser Analyse die Werthe der colorimetrischen Bestimmungsweise zu denen der massanalytischen wie ungefähr 2 zu 3 verhalten, bekommen wir den wahren Fe-Gehalt für die morphotischen Elemente des Harns = 0,17 mg Fe und für den von ihnen befreiten Harn = 1,23 mg Fe.

Analyse 2.

1 Liter heller Tagesharn von einem gesunden Individuum.

1) Rückstand sammt Filter verascht, colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,032 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,05 mg Fe.

2) Filtrat des Harns, verascht, colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,134 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,23 mg Fe.

Analyse 3.

1265 ccm heller Tagesharn von mehreren gesunden Personen gesammelt.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,027 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,04 mg Fe.

2) Filtrat des Harns verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,116 mg Fe, also in Wirklichkeit vorhanden 0,17 mg Fe.

Analyse 4.

1695 ccm normaler Gesammtharn von 1,018 spec. Gewicht pro 28 Stunden von einem gesunden Individuum.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,159 mg Fe.

2) Filtrat des Harns verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 1,300 mg Fe. — Beide Portionen vereinigt ergeben also = 1,459 mg Fe; die wahre, durch Titration controllirte Menge betrug dagegen 2,145 mg Fe.

Somit betrug der wahre Fe-Gehalt der morphotischen Harnelemente in dieser Analyse 0,23 mg Fe und der des Harnfiltrates 1,91 mg Fe.

Die Ergebnisse dieses Versuches lassen sich am besten ersehen, wenn man die Zahlen, absolut und procentisch umgerechnet, in eine Tabelle einträgt und dabei die beiden Analysen für Gesammtharn zusammenstellt.

Tabelle über die Vertheilung des Eisens im normalen Menschenharn.

Nummer der Analyse.	Morphotisches Eisen		Gelöstes Eisen		Gesammteisen	Bemerkungen über die Menge und Art des Harns.
	in mg	in Proc.	in mg	in Proc.	in mg	
1.	0,17	12,24	1,23	87,86	1,40	Gesammtharn von 24 Stunden.
4.	0,23	10,71	1,91	89,29	2,14	Gesammtharn von 28 Stunden.
2.	0,05	17,86	0,23	82,14	0,28	1000 ccm Tagesharn.
3.	0,04	19,05	0,17	80,95	0,21	1265 ccm Tagesharn.
Durchschnitt von 1 und 4		11,42		88,58		Gesammtharn (einschliesslich der Nacht).
Durchschnitt von 2 und 3		18,45		81,55		Tagesharn (mit Ausschluss der Nacht).

Aus dieser Tabelle ergiebt sich

1) dass der Nachtharn bedeutend eisenreicher ist als der Tagesharn;

2) dass das in morphotischer Form im Gesammtharn ausgeschiedene Eisen etwas über 11 %, d. h. den 7.—8. Theil des Gesammtharneisens ausmacht.

Als die vorliegenden Untersuchungen, die ich im Jahre 1889 begonnen und 1890 völlig abgeschlossen habe, bereits zum Druck vorbereitet dalagen, erschien in der Zeitschrift für physiologische Chemie (Bd. 15, 1891, Heft 2) eine Mittheilung von C. A. Socin: „In welcher Form wird das Eisen resorbirt?“ in welcher sich auf S. 91 folgender uns hier interessirender Ausspruch findet: „Nach meinen Untersuchungen, die an filtrirtem Harne angestellt sind (filtrirt muss der Harn werden, weil stets eisenhaltige Epithelzellen darin enthalten sind), enthält der normale Harn bei gewöhnlicher Nahrung meistens Spuren von Eisen; von einer quantitativen Bestimmung dieser Mengen kann aber keine Rede sein, es sind stets nur qualitativ nachweisbare Spuren. Es scheint, dass diese geringen Mengen von Zeit zu Zeit fehlen können, und so wird wahrscheinlich die Meinung, dass kein Eisen im Harn enthalten ist, entstanden sein.“

Dass von einer quantitativen Eisenbestimmung der Harnasche keine Rede sein kann, ist in gewissem Sinne auch meine Meinung, nämlich wenn man sich der Gewichtsanalyse bedient. Ganz anders liegt aber die Sache, wenn man mit allen von mir besprochenen erforderlichen Cautelen die Titrirmethode anwendet. Dieselbe erwies sich bei meinen Versuchen als durchaus brauchbar. Wie aus den vorgeführten Protokollen ersichtlich ist, habe ich das Eisen in keinem einzigen normalen oder pathologischen Harne vermisst und habe es stets, natürlich bei der Verarbeitung genügend grosser, d. h. mindestens

24stündiger Harnmengen, auch quantitativ bestimmen können. Wir kommen übrigens auf diesen Punkt in den folgenden Arbeiten dieses Bändchens von Kumberg und Busch noch mehrfach zurück. Dass die älterenAutoren, wie Becquerel und Lehmann, die Anwesenheit des Eisens im Harne in der Mehrzahl der Fälle vermisst haben, mag an verschiedenen Umständen gelegen haben: theilweise an der Insufficienz der Methode, theilweise aber auch daran, dass sie die zu erwartenden Eisenmengen bedeutend überschätzten und daher nicht genügend grosse Mengen von Harn zu der Untersuchung verwendet haben. Das Vorkommen des Eisens im Harne darf im Gegensatz zu Socin und seinem Lehrer Bunge durchaus nicht als etwas Zufälliges, was ab und zu verschwinden und nach einiger Zeit wiederum auftreten kann, angesehen werden, sondern die Eisenausscheidung durch den Harn ist beim Menschen, beim Hund, der Katze etc. eine constante Erscheinung, die offenbar mit den Stoffwechselprocessen des thierischen Organismus im engsten Zusammenhange steht. Ja, ich habe sogar Grund zu behaupten, dass Socin beim Veraschen der von ihm verarbeiteten Harnmengen (3 resp. 5 l) das Eisen derselben sogar quantitativ hätte nachweisen können; ja er würde es sogar selbst dann haben ausführen können, wenn er seine Versuchshunde nicht mit Eidottern gefüttert, sondern während der Versuchszeit hätte hungern lassen. Dies beweist einerseits die Angabe so classischer Autoren, wie Fr. Bidder und C. Schmidt[1]), die im täglichen Harn einer hungernden Katze 1,4—1,7 mg Fe gefunden haben; andererseits sprechen dafür die zwei oben angeführten Analysen, die von mir am Harne eines Geisteskranken bei völliger Abstinenz ausgeführt wurden. Die Behauptung Socin's, dass der filtrirte Harn keine quantitativ nachweisbaren Eisenmengen enthält, scheint mir um so unberechtigter zu sein, da Socin ja keine einzige Analyse der Harnepithelien, resp. des nicht filtrirten Harnes anführt, die uns ein auch nur annäherndes Verhältniss der Eisenmenge der Harnepithelien zu der des epithelfreien Harnes zeigt.

Dieses Verhältniss ist, wie wir schon besprochen haben, annähernd gleich wie 1 zu 7—8, und die in morphotischen Elementen enthaltene Eisenmenge beträgt im Durchschnittsharn des gesunden Menschen pro 24 Stunden etwa 0,17—0,20 mg Fe. Wenn wir jetzt auf Versuch 18 zurückkommen, so ersehen wir also, dass die in den veraschten Niederschlägen enthaltene Eisenmenge von 6,559 mg Fe in der That nicht völlig aus dem subcutan injicirten Eisen stammt, sondern dass ein Theil von ihr den mit niedergerissenen morphotischen Elementen des Harnes angehört; dieser Theil ist, pro Tag berechnet, annähernd auf 0,2 mg Fe anzuschlagen. Somit sind von den subcutan injicirten 14 mg Fe, wie ich schon S. 63 berechnet habe, 5,6 mg Fe durch den Harn ausgeschieden worden. Was nun das Schicksal der übrigen 8—9 mg Fe anlangt, so war es zur Zeit, als die vorliegenden Untersuchungen angestellt wurden, noch völlig dunkel; durch neuerdings erschienene Arbeiten von Jacobj, Gottlieb und Stender aber, die weiter hinten in diesem Bändchen Berücksichtigung finden werden, sind Beweise erbracht worden, dass sich

[1]) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig, 1852, p. 411.

subcutan oder intravenös injicirtes Eisen zum Theil in der Leber aufspeichert und zum Theil durch den Darm nach aussen entleert. Wir müssen also drei Portionen des eingespritzten Eisens unterscheiden, von denen die im Harn auftretende nur eine ist. Ueber das Fehlen von 8—9 mg des eingespritzten Eisens können wir uns daher nicht wundern.

Ich habe jetzt noch über den Eisengehalt der morphotischen Harnbestandtheile zu sprechen. Wie bekannt, ist die Substanz der Epithelien, um die es sich hier ja nur handeln kann, an sich eisenfrei. Durch die schönen Untersuchungen von Schneider, die uns am Schluss dieses Bändchens noch beschäftigen werden, wissen wir aber, dass bei vielen niederen Thieren das verbrauchte oder überschüssige Eisen des Organismus an die demnächst zur Abstossung gelangenden Epithelzellen der Oberhaut abgegeben wird. Bei höheren Thieren und beim Menschen ist die Oberhaut nicht mehr in demselben Grade Abscheidungsorgan wie bei niederen Thieren; daher wird hier das Eisen an die Epithelzellen der inneren Körperoberfläche, d. h. an die des Darmes und der Harnwege abgegeben und gelangt mit diesen zur Abscheidung. So erklärt es sich, dass Bidder und Schmidt die Darmepithelien der hungernden Katze eisenreicher fanden als selbst das Hämoglobin; so erklärt es sich auch, dass die kaum wahrnehmbaren Epithelien des normalen Harnes pro Tag 0,2 mg Eisen enthalten. Könnte man dieselben wägen und ihren Procentgehalt an Eisen bestimmen, so würde derselbe sicher eben so hoch ausfallen, als ihn Bidder und Schmidt bei den Darmepithelien der Katze fanden.

Im Anschluss an die eben angeführten Erörterungen gebe ich noch einen Versuch, welcher zum Zweck der Controlle einer Angabe von Kunkel[1]) ausgeführt wurde, wonach beim Fällen der Harnsäure aus dem angesäuerten Harn ein Farbstoff mitgerissen wird, welcher an sich eisenhaltig ist, oder wenigstens relativ viel vom Eisen des Harnes in sich einschliesst.

Versuch 20. 1 Liter frischer Tagesharn von mehreren gesunden Personen gesammelt, von 1,016 spec. Gewicht wird unfiltrirt mit chemisch reiner Salzsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt, 24 Stunden stehen gelassen und filtrirt:

1) Das Filter mit dem darauf befindlichen Niederschlag, bestehend aus den morphotischen Elementen des Harnes und aus den nicht gerade reichlichen braun-röthlichen Harnsäurekrystallen, wird versetzt und colorimetrisch bestimmt; es ergiebt sich 0,076 mg Fe.

2) Das Filtrat des Harns mit Na_2CO_3 bis zur alcalischen Reaction versetzt, eingedampft etc., verascht und colorimetrisch bestimmt, enthält 0,366 mg Fe.

Der Versuch wurde jetzt in ähnlicher Weise nur an grösseren Harnmengen mehrmals wiederholt, ergab aber analoge Resultate, d. h. das Eisen war im Harnsäurefiltrate kaum verringert. Auf Grund dieser Versuche habe ich davon Abstand nehmen müssen, die Angabe von Kunkel für den normalen Menschenharn zu bestätigen. Es ist vielmehr aus dem Vergleiche der Analysen von Versuch 20 mit denen von Versuch 19 ersichtlich, dass die gefundene Fe-Menge des Filter-

[1]) Kunkel: Sitzungsbericht der physic.-medic. Gesellschaft zu Würzburg. 1881, p. 69.

rückstandes im letzten Versuche nicht sowohl der Anwesenheit der Harnsäurekrystalle zuzuschreiben ist, sondern dass sie eher dem Fe-Gehalte der mit niedergerissenen morphotischen Harnelemente entspricht. Ich muss daraus schliessen, dass weder der Harnfarbstoff eisenhaltig ist, noch dass das Ausfällen der Harnsäure den Eisengehalt des Harnes anders ändert als dies jeder beliebige die morphotischen Elemente mit niederreissende Niederschlag es thut.

Als das Vorliegende bereits gedruckt war, hatte Prof. Kobert Gelegenheit, in Würzburg mit Prof. Kunkel persönlich Rücksprache zu nehmen. Bei dieser Gelegenheit erklärte Prof. Kunkel, dass er seine Versuche insofern fortgesetzt habe, dass er dem normalen Harn noch einen Ueberschuss von harnsauren Alkalien zusetzte und dann die darin enthaltene Harnsäure mit der Harnsäure des Harns gleichzeitig durch Ansäuern zum Ausfallen brachte. Da auch hierbei der entstehende Niederschlag nicht alles Eisen des Harns einschloss, so hat Prof. Kunkel die Meinung, dass man das Eisen des Harns mit Harnsäure völlig niederreissen könne, überhaupt aufgegeben. Somit stimmen also meine Versuche mit denen Kunkel's einigermassen überein.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Kobert für seine Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen. Die Herren Professoren Unverricht, Kräpelin und Dehio bitte ich ebenfalls, meinen Dank dafür entgegenzunehmen, dass sie mir in überaus liebenswürdiger Weise das klinische Material zur Verfügung stellten.

III.

Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus.

Von

John Kumberg aus Jekaterinburg.

I. Literarische Uebersicht.

Die Frage über das Verhalten der Eisenresorption und -Ausscheidung aus dem Organismus bei innerlicher Zufuhr von Eisenpräparaten ist bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise gelöst worden. Es liegen in der Litteratur nur wenige Arbeiten vor, die sich mit dieser für die klinische Medicin doch so hochwichtigen Frage beschäftigen, und auch diese stimmen, was die Ergebnisse betrifft, unter einander nicht überein, widersprechen sich im Gegentheil manchmal geradezu Punkt für Punkt.

Wie schon Tiedemann und Gmelin[1]) anführen, ist das Eisen im Harn in organischer Bindung enthalten, so dass die genannten Autoren es erst nach Veraschung des Harns nachweisen konnten. Diese Angabe ist später von anderen Untersuchern wiederholt bestätigt worden, z. B. von Claude Bernard[2]), A. Mayer[3]), Hamburger[4]) und Anderen. Ebenso ist es jetzt nach Damaskin als erwiesene Thatsache anzusehen, dass in jedem normalen Harn Eisen in quantitativ nachweisbarer Menge vorhanden ist.

Das Eisen, welches dem Körper nicht mehr von Nutzen ist, verlässt letzteren aber leider zum grössten Theil mit den Fäces und nur eine sehr geringe Menge wird mit dem Harn ausgeschieden.

---

[1]) Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820.

[2]) Expér. sur les manifest. chim. diverses des subst. introduits dans l'organisme. Arch. générales de Médecine. T. **16**, 1848.

[3]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[4]) Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift für prakt. Heilkunde. Bd. **130**, 1876, p. 147.

Eine dritte Portion endlich, welche bei nieder stehenderen Thieren (Amphibien etc.) von grösster Bedeutung, beim Menschen aber minimal ist und wohl zu vernachlässigende Spuren darstellt, wird mit der Epidermis etc. eliminirt. Die bei Analysirung der Fäces und des Harnes gefundenen Eisenwerthe können wir daher wohl bei physiologischen Versuchen als den Ausdruck für die Gesammtmenge des ausgeschiedenen Eisens betrachten, nur muss man in den Fäces die beiden Portionen des unresorbirt gebliebenen Nahrungseisens und des nach dem Darmkanal hin eliminirten Eisens wohl unterscheiden.

Vorliegende Arbeit hat nun den Zweck, unter Benutzung einer möglichst einwurfsfreien Methode, die Beeinflussung der Eisenausscheidung im Harn bei Zufuhr von Eisenpräparaten zu prüfen. Natürlich ist die Lösung dieser Aufgabe nur möglich, wenn vorher für die betreffende Versuchsperson die Menge des Eisens, welche ohne Eisenmedication im Harn abgeht, genau festgestellt wird.

Eisenresorption. Ueber das Schicksal des per os eingeführten Eisens sind die Ansichten der Autoren sehr getheilt.

Die Einen nehmen an, dass sowohl im Magen als auch im Darm eine gleiche Resorption stattfindet. Als solche Autoren nenne ich Scherpf [1]), Dietl [2]), Rossbach und Nothnagel [3]), endlich Harnack [4]). Diese Autoren gehen im Allgemeinen von der Annahme aus, dass sich auch unlösliche Eisenverbindungen im Magensaft lösen, dass im Magen die salzsaure Lösung direct resorbirt, im Darm dagegen das Eisen in Alkalialbuminat umgewandelt und als solches aufgenommen werde.

Andere Autoren verlegen den Hauptort der Resorption in den Magen und lassen im Darm nur eine sehr geringe Aufnahme stattfinden. Als solche sind Buchheim [5]) und Podwyssotzki [6]) zu nennen. 1891 ist ihnen auch Kunkel beigetreten. Nach der Ansicht von Podwyssotzki werden im Magen fast alle Ferro- und Ferrisalze, sowie auch das reine Oxydul und Oxyd selbst gelöst. In der oberen Hälfte des Darms werden dann die gelösten Eisensalze durch das Alkali des Darms zum grössten Theil wieder unlöslich; in der unteren Hälfte des Darms sind alle Eisenverbindungen wohl in unlöslichem Zustande. Soweit Podwyssotzki. Buchheim lehrte schon in den fünfziger Jahren, dass die im Magen gebildeten resorbirbaren Ferroalbuminate im Darm unter dem Einflusse der Alkalien Sauerstoff aufnehmen und in Ferrialbuminate übergehen, welche dann im weiteren Verlaufe wieder reducirt und schliesslich in Schwefeleisen umgewandelt würden.

Diesen beiden Gruppen von Autoren gegenüber steht eine dritte, deren Anhänger nur für das Nahrungseisen eine Resorption gelten

---

[1]) Scherpf, Ueber Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Diss. Würzburg 1878.

[2]) Dietl, Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde. Bd. 2, 1874. Wiener acad. Sitzungs-Ber. Bd. 71, Abth. 3, 1875, p. 420.

[3]) Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Pharmakologie. 1885. Russisch.

[4]) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883.

[5]) Rud. Buchheim, Lehrbuch der Pharmakologie. Russisch. 1880.

[6]) Val. Podwyssotzki, Pharmakologie des Eisens. Wratsch 1885, Nr. 18, 19, 21 und Vorträge über Pharmakologie von Dybkowski, neu bearbeitet. Kiew 1885. Beides russisch.

lassen, für eingeführte Eisenpräparate dagegen eine solche in Abrede stellen. Hierher gehören Kletzinski[1]), Luton[2]), Bunge[3]) und Kobert[4]). Kletzinski untersuchte den Koth bei Eiseneingabe und fand in demselben alles eingeführte Eisen wieder. Luton ist der Ansicht, dass bei Eisenmedication nicht das Eisen von Wirkung ist, sondern die Säuren, in Verbindung mit welchen es eingeführt werde, und welche in statu nascendi ihre Wirkung äussern. Bunge fand im Eidotter das Eisen in einer an Phosphor reichen organischen Verbindung, aus welcher nach ihm das Hämoglobin gebildet wird. Eine Untersuchung vegetabilischer Nahrungsmittel liess ihn in diesen das Eisen ebenfalls in complicirter organischer Verbindung erkennen, und er nimmt daher an, dass nur in dieser Form das Eisen resorbirt und assimilirt werde. Auch Kobert tritt für die Resorbirbarkeit des organisch gebundenen Eisens der Nahrung ein. Von den Eisenpräparaten der Pharmakopöen nimmt er an, dass sie den Magendarmkanal unresorbirt passiren, wofern sie nicht in so grossen Dosen eingeführt werden, dass dabei eine Magendarmentzündung entsteht, wodurch dann secundär die Möglichkeit einer Resorption gegeben ist. Kobert ging, um sich eine eigene Ansicht in dieser Angelegenheit zu verschaffen, von Versuchen mit Mangan[5]) aus, indem er hoffte, dass dieses, dem Eisen in chemischer und toxicologischer Beziehung so nahe stehende Metall, sich wohl auch in Bezug auf seinen Uebergang vom Darme ins Blut ebenso verhalten werde wie das Eisen. Er fütterte daher Kaninchen mit citronensaurem Manganoxydulnatron per Schlundsonde, nach vorhergegangener Gewöhnung der Thiere an citronensaures Natron, so dass keine Verdauungsstörungen im Laufe der Versuche sich einstellten. Bei einem Versuche, den Kobert anführt, bekam ein Kaninchen von 1800 g Gewicht im Laufe von 3 Monaten in steigender Dosis im Ganzen 15 g MnO. Sodann wurde das vollkommen gesunde Thier getödtet und mikroskopisch und chemisch untersucht, wobei sich nichts Abnormes constatiren liess. Leber, Nieren, Muskeln etc. waren manganfrei. Im Harn fanden sich unwägbare Spuren von Mangan, wie sie auch unter normalen Verhältnissen nachgewiesen werden konnten; dagegen enthielt der Koth immer viel Mangan. Es fand also eine Aufnahme des Mangans vom Magen oder Darm aus gar nicht, oder so gut wie gar nicht statt. Eine solche liess sich jedoch wohl constatiren, wenn die Thiere nicht systematisch an die Präparate gewöhnt wurden, sondern von vornherein mit Dosen, die später gut hätten vertragen werden können, gefüttert worden. Die Thiere gingen dann regelmässig unter den Erscheinungen eines acuten Darmkatarrhs zu Grunde, und im Harn liess sich dann Mangan in reichlicher Menge nachweisen. Jos. Cahn[6]) hat diesen Versuch wiederholt, bestätigt

---

[1]) Kletzinski, Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Zehnter Jahrgang, Bd. 2, 1854, p. 281.

[2]) Luton, Études de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.

[3]) Bunge, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 9, 1885, p. 94.

[4]) Kobert, St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.

[5]) Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 16, 1883, p. 384.

[6]) J. Cahn, Ueber die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 18, 1884, p. 146.

und einen neuen ebenso wichtigen hinzugefügt, indem er nachwiess, dass bei Einspritzung von Mangan ins Blut dieses Metall zum grössten Theil durch die Darmwand ausgeschieden wird und mit den Fäces den Körper verlässt. Ferner führte er den Nachweis, dass bei Einführung des Mangans in den Kreislauf die rothen Blutkörperchen vollkommen manganfrei bleiben und mit dem Mangantransport nichts zu thun haben. Auf Grund dieser von Kobert und J. Cahn für das Mangan festgestellten Thatsachen lässt sich in Folge der nahen Verwandtschaft beider Metalle wohl auch fürs Eisen von vornherein ein analoges Verhalten vermuthen. Die Arbeiten dieses Bändchens sollen die Entscheidung dieser Frage bringen.

Eisenausscheidung. Ich habe hier eine kurze Uebersicht der Arbeiten zu geben, die sich mit der Frage der Eisenausscheidung durch den Harn des Menschen bei Zufuhr von Eisenpräparaten beschäftigen. Einer der ersten Autoren, welcher sich neben Thierversuchen mit der Bestimmung des Eisengehalts des menschlichen Harns sowohl unter normalen Verhältnissen wie auch bei Zufuhr von Eisen beschäftigte, ist Hamburger [1]). Er untersuchte den Harn einer Frau auf seinen Eisengehalt zuerst 5 Tage ohne Eiseneingabe und sodann ebenso lange bei Eingabe von 0,2 Ferrum sulfuricum oxydulatum pro die. Hamburger kommt zum Schluss, dass die Eisenzufuhr auf die Menge des im Harn ausgeschiedenen Eisens ohne nachweisbaren Einfluss ist.

Es wurde ausgeschieden pro die im Harn:

Vor der Eiseneinnahme.	Während der Eiseneinnahme.
14,5 mg	14,5 mg
10,1 „	13,6 „
9,2 „	8,1 „
9,1 „	7,4 „
7,6 „	6,5 „
Mittel: 10,1 mg Fe.	Mittel: 10,0 mg Fe.

Hamburger bediente sich bei diesen Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung des Eisens der Massanalyse und zwar titrirte er durch schweflige Säure reducirte salzsaure Eisenlösung. Die Zahlen für die normalen Tage schwankten, wie aus der angeführten Versuchsreihe hervorgeht, zwischen 7 und 14 mg Fe.

Jacobj [2]) wies in seiner sehr sorgfältig ausgeführten, aber leider nur auf Hundeharn bezüglichen Arbeit darauf hin, dass die Reduction mit schwefliger Säure unzulässig ist, da es nicht möglich ist letztere nach vollendeter Reduction vollständig zu entfernen, und da durch den zurückbleibenden Rest ein Plus an Chamäleonlösung verbraucht wird, welches es bedingt, dass die Eisenwerthe zu gross ausfallen. Da nun Hamburger bei Ausführung der Analysen nur 100 ccm der Tagesmenge des Harns benutzte, und da er die für diese Menge gefundenen Eisenwerthe auf die ganze Tagesmenge bezog, so resultirt hieraus ein bedeutender Fehler. Auch die Benutzung einer

---

[1]) E. W. Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift f. Heilkunde. Bd. 130, 1876, p. 149.

[2]) Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887, p. 24.

salzsauren Eisenlösung zur Titration ist wenig empfehlenswerth, da die Salzsäure auf die Chamäleonlösung reducirend wirkt, wie Hamburger selbst in einer seiner späteren Arbeiten [1]) bemerkt, woselbst er sich dabei zur Titration schwefelsaurer Lösungen bedient.

C. F. Müller [2]), welcher sich bei seinen Analysen derselben Methode bediente wie Hamburger, constatirte ebenfalls, dass sich die Grösse des im Harn ausgeschiedenen Eisens bei Eisenzufuhr nicht ändert. Seine, für die normalen Tage festgestellten Eisenwerthe schwanken zwischen 7 und 15 mg. Zur Analysirung wurden jedesmal nur 100 ccm Harn verascht, so dass hier der Multiplicationsfehler ebenso gross ist, wie bei Hamburger und daher auch ganz ähnliche Werthe wie dort gefunden wurden.

Walter [3]) in Petersburg führte seine Untersuchungen an 6 gesunden Personen aus, bei welchen der Eisengehalt der Nahrung, der Fäces und des Harns bestimmt wurde. Da diese Arbeit in Westeuropa ganz unbekannt geblieben ist, will ich sie ausführlich besprechen.

Von 6 Personen bekamen 4 Milch, Weissbrod, Bouillon, gebratenes Fleisch und schwachen Thee, die beiden Uebrigen dasselbe, ausser Bouillon und Thee, und zum Trinken ausser der Milch destillirtes Wasser. Es wurde zuerst 2 bis 4 Tage der Harn ohne Eisenzufuhr auf seinen Eisengehalt untersucht und sodann 3—4 Tage bei Zufuhr von Eisen. Es bekamen die Versuchspersonen Nr. 1 und 2 drei Mal täglich je 0,3 Ferrum hydrogenio reductum der Pharm. russica (nach Walter = 0,889 Fe pro die); Versuchsperson Nr. 3 erhielt drei Mal täglich 0,18 (nach Walter = 0,533 Fe pro die) desselben Präparats; die Versuchspersonen Nr. 4 und 5 erhielten Tinct. ferri acetici aetherea, drei Mal täglich je 30 Tropfen (nach Walter = 0,0681 Fe pro die) und endlich Nr. 6 drei Mal täglich 15 Tropfen (nach Walter = 0,0340 Fe pro die). Die Methode der Untersuchung war folgende: Nach vorhergegangener Eindampfung wurde der Harn in einer Platinschale vollkommen verbrannt, die Asche mit concentrirter Salzsäure unter Erwärmen behandelt, filtrirt, der Rückstand auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und im Filtrat das Eisen mit Ammoniak als Eisenoxydhydrat gefällt; letzteres wird abfiltrirt, ausgewaschen, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, in einen Kolben von 200—250 ccm Inhalt gebracht, mit Zink reducirt und mit Chamäleonlösung titrirt. Der Kolben, in welchem die Reduction vorgenommen wurde, war mittelst eines den Korken durchsetzenden Glasröhrchens mit einem anderen Kölbchen verbunden, welches Sodalösung enthielt; diese wurde nach erfolgter Reduction und Abkühlung der (vorher erwärmten) Eisenlösung in den ersten Kolben aspirirt und auf diese Weise durch die sich entwickelnde Kohlensäure eine Oxydation der reducirten Eisenlösung verhindert. Walter zieht von der mit der Nahrung eingeführten Eisenmenge die mit den Fäces ausgeschiedene ab, ohne das mit dem Harn ausgeschiedene Eisen überhaupt zu berücksichtigen. Er thut dies, wie er sagt, wegen der sich widersprechenden Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen.

Dies veranlasst mich, die Zahlen der einzelnen Reihen anzuführen.

Versuchsreihe I.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,3 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	6,2	Mittel 7,06 mg	1.	10,0	Mittel 9,46 mg
2.	7,4		2.	9,2	
3.	7,6		3.	9,2	

[1]) Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 2, 1878, p. 196.

[2]) Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.

[3]) Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887, p. 888. Russisch.

Versuchsreihe II.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,3 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	6,2	Mittel 6,56 mg	1.	6,7	Mittel 9,50 mg
2.	7,4		2.	9,7	
3.	6,1		3.	12,4	

Versuchsreihe III.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,18 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	1,2	Mittel 1,50 mg	1.	0,8	Mittel 1,56 mg
2.	1,8		2.	1,9	
			3.	2,0	

Versuchsreihe IV.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 30 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	7,6	Mittel 8,35 mg	1.	6,28	Mittel 7,54 mg
2.	10,1		2.	8,3	
3.	7,8		3.	6,9	
4.	7,9		4.	8,68	

Versuchsreihe V.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 30 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	1,7	Mittel 1,45 mg	1.	3.0	Mittel 4,75 mg
2.	0,9		2.	9,5	
3.	1,4		3.	4.4	
4.	1.8		4.	2,1	

Versuchsreihe VI.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 15 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	3.7	Mittel 3,36 mg	1.	4,1	Mittel 4,03 mg
2.	3,1		2.	3,6	
3.	3,3		3.	4,4	

Walter sieht davon ab, aus diesen Zahlen irgend einen Schluss zu ziehen. Nichtsdestoweniger sind dieselben doch von einigem Interesse. Betrachten wir zunächst die Mengen des Eisens im normalen Menschenharn ohne Eisenzufuhr, so ergiebt sich pro 24 Stunden

nach Hamburger 7,6—14,5 mg Fe
„ C. F. Müller 7,0—15,0 „ „
„ Walter 0,9—10,1 „ „ ;

nach allen drei Autoren beträgt also die Breite der physiologischen Schwankung der Eisenausscheidung pro 24 Stunden im Harn bei normalen Menschen 0,9—15,0 mg. Der Durchschnitt würde 7,9 mg betragen. Leider kann diese Zahl keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, da die oben schon gerügten Fehler zum Theil auch von Walter nicht vermieden wurden. So sagt er nicht, ob seine Säuren und seine Soda eisenfrei waren; so hebt er zwar hervor, zur Reduction eisenfreies Zink benutzt zu haben; ein solches existirt aber wohl überhaupt nicht im Handel, so dass der Verdacht nicht unterdrückt werden kann, dass die Analysen, in welchen zufällig viel Zink benutzt wurde, zu hohe Eisenwerthe ergeben haben. Dies ist der eine Grund für das bedeutende Schwanken der Walterschen Eisenwerthe im normalen Harn. Ein zweiter Grund ist wohl darin zu suchen, dass die Nahrung der Versuchsmenschen in Bezug auf ihren Eisengehalt keineswegs constant war. Endlich ist nirgends angeführt, wieviel Harn jedesmal zur Analyse verwendet wurde.

Vergleichen wir den Eisengehalt des Harns der einzelnen Walterschen Versuchsreihen vor und nach der arzneilichen Zufuhr von Eisen, so ergiebt sich Folgendes: die Eisenausscheidung änderte sich

bei Vers.	I	d. h. nach	Ferr. reduct.	um	+	34 %
" "	II	" " "	" "	"	+	45 %
" "	III	" " "	" "	"	+	4 %
" "	IV	" " "	Tinct. Ferr. ac. aeth.	"	—	10 %
" "	V	" " "	" " " " "	"	+	327 %
" "	VI	" " "	" " " " "	"	+	20 %

Da Versuchsreihe IV und V unter ganz gleichen Umständen und mit gleichen Dosen ein und desselben Präparates angestellt wurden, in ihren Ergebnissen aber sich wie Tag und Nacht gegenüberstehen, so kann man Walter nur beistimmen, wenn er sagt, dass diese Ergebnisse überhaupt keinen Schluss zulassen; sie sind offenbar durch das Schwanken des Eisengehaltes im Zink etc. bedingt und daher leider wohl werthlos.

Walter hat jedoch auch äusserst mühsame Kothuntersuchungen gemacht, bei denen die Menge des in der Nahrung eingeführten Eisens mit der im Koth wiedererscheinenden verglichen wurde. Dabei ergab sich, dass im Koth stets weniger Eisen ist, als mit der Nahrung zugeführt wurde. Walter nimmt daher an, dass fortwährend Eisen vom Organismus aus der Nahrung resorbirt und aufgestapelt wird. Eine Trennung des Kotheisens in unresorbirt gebliebenes und durch die Darmdrüsen wieder ausgeschiedenes war Walter natürlich nicht im Stande vorzunehmen.

Genau das umgekehrte Ergebniss hinsichtlich des Kothes als Walter fand Socin[1]): nach ihm ist die Ausscheidung des Eisens per anum viel grösser als die Eisenaufnahme in der Nahrung. Weiter fand Socin, dass die Eisenmengen des filtrirten Harnes unbestimmbar gering sind.

---

[1]) Ich verweise betreffs der Socin'schen Arbeit auf S. 65 dieses Bändchens. Auch die vorliegende Arbeit war wie die von Damaskin bereits abgeschlossen, als Socin's Publication erschien.

Gottlieb[1]) führte unter der bewährten Leitung von E. Ludwig und unter Benutzung einer neuen Methode gleichfalls eine Reihe von Eisenbestimmungen im Harn bei Eiseneinnahme aus. Das Eisen wurde aus der salzsauren Aschenlösung, die natürlich alles Fe in oxydischer Form enthält, mit Ferrocyankalium als Berlinerblau unter Zusatz von Chlorzinklösung gefällt, wodurch der Niederschlag voluminöser und besser filtrirbar wird. Nachdem der Niederschlag rasch abfiltrirt worden ist, wird er auf dem Filter mit Kalilauge zerlegt, das Eisenoxydhydrat mehrere Male in HCl gelöst und mit Ammoniak wieder ausgefällt, worauf seine Menge gewichtsanalytisch bestimmt wird. Die Versuche wurden an fünf theils gesunden, theils nervenkranken Personen ausgeführt, welche eine gleichmässige Diät beobachteten. Unser Autor kommt bei seinen mit gewöhnlichen Eisenpräparaten der österreichischen Pharmakopöe angestellten Versuchen zu folgendem höchst sonderbaren Ergebniss: der Eisengehalt des Harns geht in den ersten Tagen der Eiseneinnahme allmählig bis auf Null herab, um dann beim Aussetzen des Eisens, oder bei weiterem Gebrauch, wieder anzusteigen, ohne jedoch die Grenze der normalen Eisenwerthe zu überschreiten. Als Ausdruck für die 24stündige Eisenausscheidung im Harn des normalen Menschen findet Gottlieb bei seinen Analysen im Durchschnitt die Zahl 2,59 mg, d. h. eine Zahl, welche weit unter dem Mittel der Zahlen liegt, welche wir S. 74 aus der Literatur zusammengestellt haben. Gottlieb nimmt auch mit Kobert und J. Cahn an, dass eine vermehrte Eisenausscheidung bei Eiseneinnahme in Form unzweckmässiger Präparate Folge der Anätzung des Epithels des Magendarmkanals sei, wodurch das Eisen resorbirbar werde und in vermehrter Menge im Harn erscheine.

Der letzte Autor endlich, welcher die Menge des Eisens im 24stündigen Harne normaler Menschen bestimmte, ist Damaskin[2]); seine Zahlen stimmen mit keinem der bisher genannten Autoren überein, sondern sind noch kleiner als die von Gottlieb.

Wie man aus dem hiermit beendigten literarischen Kapitel ersieht, ist das Ergebniss aller vorhandenen Arbeiten kein einheitliches; vielmehr widersprechen sich die Autoren geradezu, so dass eine neue Untersuchung nothwendig war, und diese soll im Nachstehenden gebracht werden.

---

[1]) Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 26, 1890, p. 139.

[2]) Siehe oben S. 40.

II. Eigene Versuche.

1. Untersuchungsmethode.

Bei Ausführung meiner Analysen wurde ich in liebenswürdiger Weise von meinem Commilitonen, Herrn N. Damaskin, unterstützt, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen Dank ausspreche. Meine Arbeit sollte zeigen, ob auch andere nach der Damaskin'schen Methode brauchbare Werthe bekommen. Ich führe die Methode, so wie ich sie ausführte, nochmals kurz an.

Nach Bestimmung der Menge und des spec. Gewichts des Harns wurde stets die ganze Tagesmenge in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade eingedampft, sodann in eine kleinere Schale übergeführt, aufs Sandbad und dann in den Trockenschrank gebracht. Die Trockensubstanz wurde dann in einer Platinschale vollständig verkohlt, die Kohle mit verdünnter HCl eine Zeitlang auf dem Dampfbade digerirt, das Gelöste auf ein Filter decantirt und der Rückstand bis zum Verschwinden der sauren Reaction mit heissem Wasser ausgewaschen und durch dasselbe Filter filtrirt. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation der Harnsalze eingedampft und in ein Becherglas gebracht; die abfiltrirte Kohle wurde im Trockenschrank vollständig getrocknet und in einem Porzellantiegel zusammen mit dem vorher in einer Platinspirale verbrannten Filter verascht. Die Asche wurde mit HCl aufgenommen, auf dem Dampfbade erwärmt und die Lösung mit dem eingedampften Filtrat vereinigt.

Die salzsaure Lösung wurde nun mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt und das Eisen mit Schwefelammonium, also als Schwefeleisen, ausgefällt. Der grösste Theil des sich absetzenden Niederschlages besteht aus Phosphaten und ist je nach der Menge des anwesenden Eisens mehr oder weniger intensiv gefärbt. Es wurde dem Niederschlag Zeit gelassen, sich die Nacht über in der Wärme abzusetzen, worauf die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit auf ein Filter decantirt und der Niederschlag nach Auswaschung mit schwefelammoniumhaltigem Wasser filtrirt wurde. Da das Schwefeleisen an der Luft leicht oxydirt wird, so muss beim Auswaschen des abfiltrirten Niederschlages auf dem Filter stets Schwefelammonium hinzugefügt und das Filter immer voll gehalten werden. Der ausgewaschene Niederschlag wird nun mit dem Filter in einen Platintiegel gebracht, mit einigen Tropfen H_2SO_4 versetzt, eine Zeitlang im Trockenschrank stehen gelassen und sodann geglüht.

Nach vollständiger Ausglühung wird der mit HCl aufgenommene Niederschlag auf dem Dampfbade fast bis zur Trockne eingedampft. Hierauf wird die noch anwesende HCl durch H_2SO_4 vertrieben, die nun schwefelsaure Lösung in ein Bechergläschen übergeführt, abstehen gelassen, die klare Flüssigkeit mit einer Pipette abgehoben und in einen Kolben von 100 ccm Inhalt gebracht; der unlösliche Rückstand wird zuerst im Bechergläschen und sodann auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und die im Kolben befindliche, nun sämmtliches Eisen enthaltende Lösung mit Zink reducirt und titrirt. Das zur Reduction benutzte Zink war nicht eisenfrei. Es wurde vielmehr der Eisengehalt des Zinks bestimmt und nach jeder Titration von den erhaltenen Werthen die dem verbrauchten Zink entsprechende Eisenmenge abgezogen. Das als reines Zink von Kahlbaum (Berlin) bezogene Präparat wurde geschmolzen und tropfenweise in kaltes Wasser gegossen; die so erhaltenen Stückchen wurden getrocknet, ca. 10 g zur Prüfung des Eisengehaltes und die übrigen für die einzelnen Analysen sorgfältig abgewogen. Das Gewicht der einzelnen Stückchen schwankte zwischen 1—2 g. Die erwähnten 10 g wurden in ein Kölbchen gebracht, in verdünnter H_2SO_4 gelöst und der Eisengehalt der Lösung massanalytisch bestimmt. Auf diese Weise wurden mehrere Male Zinkstückchen hergestellt, deren Eisengehalt pro 1 g Zink im Durchschnitt 0,158 mg Fe betrug. Es wurde bei Ausführung der Analysen nie eher titrirt, als bis alles Zink vollkommen aufgelöst war; gab alsdann ein Tropfen der Eisenlösung mit Rhodanammonium noch eine Rosa-Färbung, so wurde noch ein Stückchen Zink aufgelöst. Die Auflösung ging, bei Anwesenheit von Platinstückchen, gewöhnlich ziemlich rasch von Statten, und daher wurde von einer Erwärmung

des Kolbens abgesehen. Titrirt wurde mit einer Lösung von übermangansaurem Kali, welche vor Licht und Luft geschützt aufbewahrt wurde und ihren Titre in der Zeit während der Ausführung der Analysen nur um ein ganz Geringes änderte. Es entsprachen nämlich einem Cubikcentimeter Chamäleon-Lösung:

am	28. VIII.	0,92	mg Fe.
„	7. IX.	0,92	„ „
„	19. IX.	0,91	„ „
„	5. X.	0,91	„ „
„	23. X.	0,89	„ „
„	14. XI.	0,88	„ „
„	30. XI.	0,89	„ „
„	13. XII.	0,89	„ „

Titrirt wurde mit Hülfe des in Fig. 5 abgebildeten Apparates von Damaskin (siehe S. 49).

Der zur Reduction benutzte Apparat war der in Fig. 4 dargestellte (siehe S. 46). Er wurde ganz wie bei Damaskin benutzt. Zwischen dem Kolben und dem Kohlensäureapparat war der Glasballon *W* eingeschaltet, welcher ausgekochtes Wasser enthielt und dazu diente, nach vollendeter Reduction, unter Benutzung des Kohlensäuredrucks, das Kölbchen K bis zur Marke zu füllen. War letzteres geschehen, so wurde der Kork entfernt, das Kölbchen rasch geschlossen, gut durchgeschüttelt und gewartet, bis die etwa vorhandenen Kohlepartikelchen sich zu Boden gesenkt hatten. Dann wurde mit einer Pipette die Hälfte der reducirten Lösung, d. h. 50 ccm dem Kölbchen entnommen und sofort titrirt; ebenso wurden dann die übrigen 50 ccm behandelt. Für beide Portionen wurde stets die gleiche, oder höchstens eine um 0,1 ccm differirende Menge Chamäleonlösung verbraucht. Von der Gesammtmenge der verbrauchten Hypermanganatlösung wurde dann 0,1 ccm abgezogen, weil diese Menge nöthig war, um die gleiche Menge Wasser zu tingiren. Endlich wurde die mit dem Zink eingeführte Eisenmenge in Abzug gebracht.

Die Versuchsreihen I und II wurden ohne Zusatz von Soda ausgeführt; da hierbei jedoch beim Verkohlen die Platinschalen stark litten, so wurde bei den weiteren Analysen eine genau abgemessene Menge einer auf ihren Eisengehalt geprüften Sodalösung dem Harn zugesetzt und das in derselben enthaltene Eisen zum Schluss abgezogen. Es genügte schon der Zusatz von 10 g entwässertem Natron carbonicum zur Tagesmenge, um ein Durchbrennen der Platinschalen zu verhüten; in diesen 10 g betrug der Eisengehalt bei den Versuchsreihen III und IV 0,15 mg Fe, bei Versuchsreihe V 0,09 mg.

Die bei Ausführung der Analysen benutzten Reagentien, so vor allem auch die Salz- und Schwefelsäure, waren eisenfrei, desgleichen wurde jede sonstige Verunreinigung aufs Sorgfältigste vermieden.

2. Versuche mit innerlicher Darreichung von officinellen Eisenpräparaten.

Nachstehende Versuche habe ich zum Theil an mir selber, zum Theil an einer andern gesunden Person ausgeführt. Zu den ersteren gehören die Versuchsreihen I, II, III und V, zu den letzteren die IV. Reihe. Es wurden zu Beginn der Untersuchungen zuerst einige Eisenanalysen von normalem Harn ausgeführt, hierher gehört die I. Versuchsreihe. Von Eisenpräparaten wurden angewandt Ferrum carbonicum saccharatum (II.) und Ferrum citricum oxydatum (III. IV. V.). Beide Präparate wurden von mir auf ihren Eisengehalt analysirt, und ergab es sich dabei, dass das Ferrum

carbon. saccharat. 12,5 %, das Ferrum citr. oxyd. 20,25 % metallisches Eisen enthielt.

Jede Versuchsreihe zerfällt in drei Abschnitte: im ersten wurden die Eisenwerthe für die Tage vor der Eiseneinnahme, im zweiten bei Eisenzufuhr und im dritten nach derselben bestimmt. Bei der ersten Versuchsreihe führe ich die Art und Weise, wie die Analysen protokollirt wurden, an; bei den weiteren Versuchsreihen will ich hier nur die gefundenen Eisenwerthe registriren.

Versuchsreihe I.

Bestimmung der Eisenmenge im normalen 24stündigen Harn, ohne Eisenzufuhr und ohne constante Diät.

1. Tag.

Harnmenge 1140 ccm
Spec. Gewicht 1,027
Titre: 1 ccm = 0,923 mg Fe
Verbraucht = 1,1—0,1
= 1,0 ccm
entsprechend = 0,923 mg Fe

Verbrauchtes Zn = 1,62 g
= 0,385 mg Fe
(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
Im Harn also vorhanden
0,923—0,385 mg Fe
= **0,538 mg Fe.**

2. Tag.

Harnmenge 1500 ccm
Spec. Gewicht 1,015
Titre: 1 ccm = 0,923 mg Fe
Verbraucht = 0,95—0,1
= 0,85 ccm
entsprechend = 0,784 mg Fe

Verbrauchtes Zn = 1,78 g
= 0,423 mg Fe
(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
Im Harn also vorhanden
0,784—0,423 mg Fe
= **0,361 mg Fe.**

3. Tag.

Harnmenge 1500 ccm
Spec. Gewicht 1,020
Titre: 1 ccm = 0,923 mg Fe
Verbraucht = 0,9—0,1
= 0,8 ccm
entsprechend = 0,738 mg Fe

Verbrauchtes Zn = 1,35 g
= 0,321 mg Fe
(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
Im Harn also vorhanden
0,738—0,321 mg Fe
= **0,417 mg Fe.**

4. Tag.

Harnmenge 1460 ccm
Spec. Gewicht 1,020
Titre: 1 ccm = 0,923 mg Fe
Verbraucht = 1,1—0,1
= 1,0 ccm
entsprechend = 0,920 mg Fe

Verbrauchtes Zn = 1,33 g
= 0,316 mg Fe
(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
Im Harn also vorhanden
0,920—0,316 mg Fe
= **0,588 mg Fe.**

Versuchsreihe II.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1800 ccm	1,018	**0,492 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1480 „	1,021	**0,408** „	Während der Einnahme von 3mal täglich 0,4 Ferr. carbon. sacchar. = 150,0 mg Fe pro Tag.
3.	2230 „	1,013	**0,596** „	
4.	1410 „	1,026	**0,705** „	Nach der Eiseneinnahme.

Versuchsreihe III.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1560 ccm	1.024	**1,151 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1660 „	1,024	**0,748 „**	
3.	1410 „	1,024	**0,887 „**	Während der Einnahme von
4.	2180 „	1,017	**0,701 „**	3mal täglich 0,2 Ferr. citric. oxyd.
5.	1220 „	1,024	**0,551 „**	= 121,5 mg Fe pro Tag.
6.	1600 „	1,024	**1,388 „**	Nach der Eiseneinnahme.
7.	1180 „	1,024	**0,540 „**	

Versuchsreihe IV.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1500 ccm	1,017	**0,544 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1280 „	1,024	**0,923 „**	
3.	1860 „	1,017	**1,107 „**	Während der Einnahme von
4.	1850 „	1,017	**0,400 „**	3mal täglich 0,3 Ferr. citric. oxyd.
5.	2240 „	1,016	**1,161 „**	= 182,2 mg Fe pro Tag.
6.	1650 „	1,018	**0,705 „**	Nach der Eiseneinnahme.
7.	1580 „	1,020	**0,915 „**	

Versuchsreihe V.

Bei knapper aber constanter Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1580 ccm	1,017	**0,644 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1200 „	1,025	**0,596 „**	
3.	1620 „	1,017	**0,599 „**	Während der Einnahme von
4.	1100 „	1,022	**0,505 „**	3mal täglich 0,2 Ferr. citric. oxyd.
5.	1460 „	1,017	**0,420 „**	= 121,5 mg Fe pro Tag.
6.	940 „	1,024	**0,413 „**	Nach der Eiseneinnahme.
7.	990 „	1,024	**0,381 „**	

Wir haben nun die angeführten Analysen zu deuten und wollen zunächst die auf normalen Harn ohne gleichzeitige oder vorherige Eisenzufuhr bezüglichen besprechen.

Tabelle der normalen Eisenmengen des 24stündigen Harns.

Bezeichnung der Reihen und Tage.	Gefundene Eisenmengen.	Bemerkungen.
Reihe I, Tag 1	0,538 mg	bei beliebiger gemischter Diät.
„ I, „ 2	0,361 „	
„ I, „ 3	0,417 „	
„ I, „ 4	0,538 „	
„ II, „ 1	0,492 „	
„ III, „ 1	1,151 „	
„ III, „ 2	0,748 „	
„ IV, „ 1	0,544 „	
„ IV, „ 2	0,923 „	
„ V, „ 1	0,644 „	bei constanter, aber knapper Diät.
„ V, „ 2	0,596 „	
Durchschnitt	**0,632 mg**	

Nach meinen Analysen scheidet also der normale Mensch durchschnittlich täglich 0,632 mg Fe im Harn aus. Die Grenzen der normalen Schwankung sind 0,361—1,151 mg. Diese Zahlen liegen weit unter den Werthen von Hamburger, C. F. Müller und Walter (siehe oben S. 74), stimmen aber zu den von Damaskin gefundenen (siehe oben S. 58) recht gut. Dass sie noch etwas kleiner sind, liegt wohl daran, dass meine Versuchsmenschen meist knapp lebten. Weiter ist vielleicht noch anzuführen, dass Reihe I und II ohne Sodazusatz zum Harn ausgeführt wurden und daher eventuell etwas zu wenig Eisen ergeben haben in Folge von spurweiser Verflüchtigung von Eisenchlorid.

Betrachten wir nun die Tage während und nach der Eisenzufuhr, so würden wir, falls nur Reihe II angestellt worden wäre, schliessen können, dass das kohlensaure Zuckereisen resorbirt worden ist und zu einer Vermehrung des Harneisens Anlass gegeben hat, denn die Eisenausscheidung steigt am dritten Versuchstage von 0,4 auf 0,596 und am vierten sogar auf 0,705 mg. In der Reihe III dagegen sehen wir die Eisenausscheidung während der Eisenzufuhr von 0,887 auf 0,701, ja auf 0,551 mg fallen, um an den beiden Tagen nach der Zufuhr ganz inconstant zu sein. In Reihe IV geht am ersten Tage der Eisenzufuhr die Eisenmenge des Harns von 0,923 auf 1,107 in die Höhe, am zweiten aber sehr stark herab, nämlich auf 0,400, um am dritten Tage wieder auf 1,161 zu steigen und am ersten Tage nach Beendigung der Zufuhr, wo man gerade eine rechte Steigerung erwarten sollte, auf 0,705 mg zu sinken. Das Endergebniss aus Versuchsreihe II, III und IV kann daher für einen kritischen Leser nur folgendes sein: Die Inconstanz der Diät bei Versuchen über die Eisenausscheidung im Harn bedingt solch beträchtliche Schwankungen der Harneisenmenge, dass eine Beeinflussung dieser Menge selbst bei dreitägiger Eisenzufuhr nicht sichtbar wird. Ob eine solche überhaupt vorhanden ist oder nicht, erkennen wir erst aus Reihe V, in welcher kein Schwanken vorhanden ist und trotz der Eisenzufuhr die Harneisenmenge von 0,599 auf 0,505, dann auf 0,420 und nach Beendigung

der Darreichung sogar auf 0,413 und 0,381 mg fällt. Dies kann doch nur so gedeutet werden, dass trotz der Zufuhr von mehr als hundert Milligramm citronensauren Eisenoxyds die Eisenausscheidung bei knapper gleichmässiger Diät nicht gesteigert, sondern vermindert wird, ein Ergebniss, welches noch am besten zu den Versuchen von Gottlieb passt, nur dass dieser Autor Verminderung bis auf Null fand. Um Nachuntersuchern einen Einblick in die Kost bei Reihe V zu gewähren, will ich den Speisezettel noch anführen. Ich genoss täglich 1320 ccm gute Milch, 205 g Zwieback, 6 Stück Eier, 90 g Albertbiscuits, 220 ccm dünnes Theeinfus und eine Tasse Bouillon mit einem weiteren, also siebenten, ganzen Ei. Allein in Milch, Eiern und Zwieback genoss ich, wie die Berechnung zeigte, über 10 mg Fe in organischer Form. Man kann also kaum einwenden, dass ich meinen Körper künstlich zu eisenarm ernährt hätte.

Alle Versuche zusammengefasst scheinen mir in unzweideutiger Weise zu ergeben, dass eine Steigerung der Eisenausscheidung gesunder Menschen im Harn durch innerliche Darreichung von Ferrum carbonicum saccharatum und Ferrum citricum oxydatum in medicinalen Dosen nicht eintritt. Höchst wahrscheinlich dürfen wir daraus schliessen, dass diese Präparate überhaupt nicht resorbirt werden. Natürlich kann man immer noch einwenden, dass bei Bleichsüchtigen oder sonstwie Blutarmen die Resorptionsverhältnisse andere seien; indessen liegt dafür noch nicht eine Spur von Beweis vor. Alle von den Klinikern und Aerzten beobachteten Thatsachen betreffs heilsamer Eisenwirkungen erklären sich vielmehr ungezwungen, wenn wir die von Kobert[1]) aufgezählten drei Theorien der localen Wirkung der officinellen Eisenpräparate gelten lassen. Ich will damit keineswegs sagen, dass das Suchen nach einem resorbirbaren Eisenpräparat keinen Sinn hätte; im Gegentheil glaube ich, dass ein solches die Präparate der jetzigen Pharmakopöen völlig überflüssig machen würde.

3. Versuch mit äusserlicher Application eines wasserlöslichen Eisenpräparates.

Der hier folgende Versuch wurde veranlasst durch eine Abhandlung von Paschkis: „Ueber Anwendungsweise des Lanolins" [2]). Paschkis führt in dieser Arbeit unter anderem auch eine Lanolin-Grundsubstanz an, welche die ihr einverleibten Stoffe leicht resorbirbar machen soll. So konnte unser Autor mit Hülfe dieser Salbe nach Einreibung von 0,5—1,0 Salicylsäure letztere schon nach zwei Stunden im Harn nachweisen; desgleichen konnten Paschkis und Obermayer[3]) feststellen, dass auch Arsen, in Salbenform applicirt, resorbirt und im Harn ausgeschieden wird. Die erwähnte Grundsubstanz hat folgende Zusammensetzung:

[1]) St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9, Sep.-Abdr.
[2]) Centralblatt für die gesammte Therapie 1890, Heft 10.
[3]) Wiener med. Jahrbücher 1888, citirt nach Paschkis l. c.

Lanolini 66,0
Paraff. liq. 6,0
Ceresini 1,0
Aq. 65,0.

Es lag nun nahe den Versuch zu machen, ob sich bei Einreibung dieser Salbe, in Verbindung mit einem Eisenpräparat, im Harn eine vermehrte Eisenausscheidung würde nachweisen lassen. Von Eisenpräparaten wurde Ferrum citricum oxyd. benutzt und davon eine 5 und 10%ige Salbe angefertigt. Diese Salbe wurde im Laufe von zwei Tagen derselben Person eingerieben, welche als Versuchsobject bei Ausführung der Analysen der IV. Reihe gedient hatte, nämlich der Institutsdiener O. Reinwald. Am ersten Versuchstage wurden ihm am Morgen 10,0 der 5%igen Salbe (= 0,41 g Ferr. citr. = 84,24 mg Fe) in den linken Vorderarm, am Abend dieselbe Menge in den rechten Vorderarm eingerieben; letztere Einreibung wurde am rasirten Arm vorgenommen, da es bei der ersten in Folge Zerrung der Haare zur Bildung von rothen Knötchen um die Haarwurzeln kam, so dass der Arm ziemlich stark geröthet erschien. Für die Resorption waren damit natürlich abnorm günstige Bedingungen geschaffen. Am zweiten Tage wurde von der 10%igen Salbe am Morgen und Abend je 10,0 (= 0,8 g Ferr. citr. oxyd. = 162 mg Fe) in den rechten und linken Oberarm, nach sorgfältiger Rasirung, eingerieben. Es wurde sehr anhaltend und so lange eingerieben, bis die aufgetragene Salbe verschwunden war und die betreffenden Stellen sich nur noch leicht klebrig anfühlten. Die Menge des eingeriebenen Eisens betrug am ersten Tage 168,48 mg Fe, am zweiten 324 mg, in Summa für beide Tage 492 mg Fe.

Die Harnanalysen der betreffenden Tage enthält folgende Tabelle:

Versuchsreihe VI.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1670 ccm	1,020	**0,586 mg**	Vor den Einreibungstagen.
2.	1560 „	1,027	**0,850** „	Während der Einreibungstage.
3.	1700 „	1,023	**0,923** „	
4.	1830 „	1,023	**0,690** „	Nach den Einreibungstagen.

Trotzdem also die ungeheure Menge von 492 mg Fe der Haut zugeführt und nicht wieder abgewaschen worden war, stieg die Eisenmenge des Harns nicht einmal bis an die obere Grenze der normalen Schwankungsbreite; ja am Tage nach den Einreibungen, wo der höchste Werth zu erwarten war, wurden nur 0,69 mg Fe im Harn ausgeschieden. Ich komme also zu dem Ergebniss, dass sich eine nachweisbare Vermehrung des Eisengehaltes im Harn nach Einreibung von 2,42 g Ferrum citricum oxydatum = 490 mg metallisches Eisen in Form einer möglichst rationell gewählten Salbe nicht constatiren lässt. Die gefundenen Zahlen

liegen vielmehr durchweg innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

Natürlich können wir daraus noch nicht den Schluss ziehen, dass kein Eisen resorbirt worden sei. Wie aus den Versuchen von Jacobj und von Gottlieb hervorgeht, wird auch direct in die Säftemassen gebrachtes Eisen nur zum geringsten Theil durch den Harn ausgeschieden; der grösste Theil wird entweder durch den Darm ausgeschieden oder im Körper zurückgehalten. Dass bei der Einreibung ein tieferes Eindringen des Eisens in die Epidermis stattgefunden haben muss, geht aus dem Umstande hervor, dass noch zwei Wochen nach der Einreibung eine deutliche Berliner-Blaufärbung bei Behandlung der betreffenden Partien mit Ferrocyankalium und Salzsäure zu erzielen war. Das specifische Gewicht des Harns war an den Tagen während und nach der Eisenaufnahme erhöht; Eiweiss war aber nicht vorhanden. Ein qualitativer Nachweis des Eisens im Harn mit Schwefelammonium an den Tagen während der Eisenapplication wurde zwar versucht, ergab aber natürlich ein negatives Resultat. Ich möchte bemerken, dass ein solcher Nachweis auch nicht gelungen wäre, selbst wenn Eisen in anorganischer Form in den Mengen im Harn anwesend gewesen wäre, wie ich sie bei den angeführten Versuchen für die einzelnen Tage festgestellt habe. Nach Hamburger liegt nämlich die Grenze der Reaction mit Schwefelammonium bei 0,18 mg Fe in 100 ccm Harn. Jacobj fand, dass eine Menge von 0,12 mg Fe in 100 ccm Harn eine noch eben erkennbare Reaction mit Schwefelammonium gab. Es wäre nun aber für die Eisenmenge, die ich bei meinen Analysen gefunden habe, selbst diese grosse Empfindlichkeit nicht genügend, um eine Reaction zu geben.

Zum Schluss sei es mir erlaubt, die Mittel der Eisenzahlen aus allen Tagen aller überhaupt angestellten Versuchsreihen, ohne Rücksicht, ob Eisen zugeführt wurde oder nicht, zusammenzustellen.

Mittel aus Reihe I:	0,480	mg Fe pro 24 Stunden;
„ „ „ II:	0,549	„ „ „ „ „
„ „ „ III:	0,845	„ „ „ „ „
„ „ „ IV:	0,822	„ „ „ „ „
„ „ „ V:	0,508	„ „ „ „ „
„ „ „ VI:	0,762	„ „ „ „ „
Mittel aller Reihen:	0,661	mg Fe pro 24 Stunden.

Wir haben oben als Mittel aller eisenfreien Tage von Reihe I—V 0,632 mg gefunden; da das Mittel aller Tage aller Reihen 0,661 mg beträgt, d. h. fast damit identisch ist, so ist dies ein neuer Beweis, dass die Eisenzufuhr die durchschnittliche Eisenausscheidung im Harn bei unseren Versuchen nicht beeinflusst hat.

Aufgabe meines Collegen Busch war es zu ergründen, ob sich nicht doch ein Mittel finden lasse, welches die Eisenzahlen des Harns in die Höhe treibt. Ich verweise betreffs dieser Versuche auf die folgende Arbeit dieses Bändchens.

IV.

Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen.

Von

Chr. Busch aus St. Petersburg.

I. Einige einleitende Bemerkungen.

Die Frage über die Ausscheidung des Eisens im Harn bei Zufuhr von anorganischen und lockeren organischen Eisenpräparaten hat schon mehrfach Bearbeitung gefunden. So haben Hamburger, Müller, Gottlieb und zuletzt Kumberg[1]) quantitative Analysen theils an menschlichem, theils an thierischem Harn ausgeführt und die Ergebnisse dieser Arbeiten lauten übereinstimmend dahin, dass bei Eingabe kleinerer Dosen von nicht ätzenden Eisenpräparaten sich keine Beeinflussung der normalen Eisenausscheidung constatiren lässt. Eine weitere Erörterung dieser Arbeiten, glaube ich, um Wiederholung zu vermeiden, übergehen zu können, da sie bei Kumberg ausreichende Berücksichtigung gefunden haben, wie denn auch der gegenwärtige Stand der Harneisenfrage bei Menschen ohne Eisenzufuhr in diesem Bändchen von Damaskin und von Kumberg genügend erörtert worden ist.

Dagegen hat die Frage nach der Resorbirbarkeit fester organischer Eisenverbindungen bis vor Kurzem noch fast keine Berücksichtigung gefunden. Es ist nur über lockere Verbindungen des Eisens mit organischen Säuren experimentirt worden; genauere quantitative Analysen über die Resorption der in unserer Nahrung enthaltenen nucleïn- und albuminatartigen Eisenverbindungen sind dagegen zum ersten Male ganz vor Kurzem erst von Socin[2]) gemacht worden. Socin versuchte die Lösung dieser Frage auf Veranlassung G. Bunge's in der Weise, dass er genau gemessene, aber sehr beträchtliche Quantitäten

---

[1]) Siehe die vorstehende Arbeit dieses Bändchens.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, 1891, p. 93.

von Eidotter, welches bekanntlich sein Eisen in Form von Hämatogen enthält, seinen Versuchsobjecten eingab und die durch Harn und Fäces ausgeschiedenen Eisenmengen bestimmte. Als Versuchsthiere benutzte er Hunde. Dieselben bekamen vor und nach dem Eidotterfutter Knochen zu fressen zum Zwecke der Abgrenzung des Kothes. Von der Eidottermenge, die zur Verfütterung gelangte, wurde jedes Mal eine kleinere Portion zur Bestimmung des Eisengehaltes derselben verwandt. Der Koth und der Harn wurden während der ganzen Zeit des Versuches gesammelt, der Harn noch 24 Stunden nach dem letzten Eidotterfrass. So einfach und entscheidend die Versuche auf den ersten Blick zu sein scheinen, so konnte Socin dennoch dabei zu keinem befriedigenden Resultat gelangen, denn es ergab sich beim ersten Versuch ein Deficit der ausgeschiedenen Eisenmenge gegenüber der eingenommenen; bei zwei weiteren Versuchen aber überstiegen umgekehrt die Ausgaben an Eisen die Einnahmen um ein ganz Bedeutendes. Dieser Ueberschuss wurde hauptsächlich durch die im Kothe enthaltenen Eisenmengen bedingt: das eine Mal wurde im Kothe ein Plus von 179 mg Fe gefunden; das andere Mal erreichte der Ueberschuss sogar die enorme Höhe von 270,9 mg Fe. Eine befriedigende Erklärung wusste Socin für diese Erscheinung nicht zu finden. Im Harne liessen sich im ersten Falle in 2800 ccm 12 mg, im zweiten in 5810 ccm 7 mg, im dritten, wenn auch nicht wägbare, so doch deutlich wahrnehmbare Mengen von Eisen nachweisen. Es wurden nun weitere drei Versuche zum Zweck der Bestimmung der normalen Harneisenmengen an Hunden bei gewöhnlicher Kost angestellt und zwar ohne Berücksichtigung des Kothes. Im ersten Versuche wurden 850 ccm, im zweiten 1000 ccm, im dritten 1610 ccm Harn zur Analyse gewonnen. Es erwiesen sich hier aber die Eisenmengen durchweg als zu gering, um durch Wägung bestimmt werden zu können. Man ersieht aus den angeführten Zahlen, dass bei den letzteren Versuchen nicht unbeträchtlich geringere Quantitäten Harn zur Eisenanalyse verwandt wurden, als bei den Versuchen mit Eidotterfütterung. Auf diesen Umstand werde ich weiter unten noch zurückkommen. Auf Grund der Befunde im Harn, d. h. weil nach Eidotterfütterung im Harn 7—12 mg Eisen enthalten waren, ohne Eidotterfütterung aber fast nichts, glaubt Socin die Frage nach der Resorbirbarkeit des Hämatogens für Hunde, denen es in sehr grossen Mengen eingegeben wird, im positiven Sinne beantworten zu können.

Er versucht nun noch seine durch die Harnanalyse an Hunden gewonnenen Resultate auf folgende Weise anderweitig zu stützen. Mehrere Mäuse wurden mit einer Nahrung gefüttert, in welcher Hämatogen enthalten ist; andere dagegen bekamen eine vollständig eisenfreie Nahrung. Gelang es nun die ersteren länger am Leben zu erhalten als die letzteren, so war die Frage einwandsfrei gelöst. Leider scheiterten diese Versuche an der Unmöglichkeit, die Thiere bei der künstlichen hämatogen- und eisenfreien Nahrung auch nur kurze Zeit lebend zu erhalten, was jedoch nicht auf die Abwesenheit des Eisens in dieser Kost bezogen werden darf, da die Mäuse auch bei Zusatz von Eisen, abgesehen vom Hämatogen, sie mochten es in organischer oder anorganischer Form zugefügt erhalten, dennoch starben.

Diejenigen Mäuse aber, welche unter den gleichen Bedingungen nur mit Zusatz von Hämatogen in Form von Eidotter gefüttert wurden, lebten beliebig lange und nahmen sogar an Gewicht zu. In diesem letzteren Factum sieht Socin ebenfalls einen, wenn auch nur auf Mäuse bezüglichen und indirecten Beweis für die Resorbirbarkeit des Hämatogens, da wohl kaum anzunehmen ist, dass Mäuse hundert und mehr Tage, ohne Eisen zu resorbiren, leben können.

Fassen wir das Ergebniss dieser interessanten Arbeit noch einmal ins Auge, so können wir Socin in der Schlussfolgerung, dass das Eisen des Eidotters theilweise resorbirt wird, beistimmen. Ich möchte mir aber doch den Einwand erlauben, dass die am Hundeharn angestellten Versuche ohne grosse Mühe mit noch grösserer Genauigkeit hätten ausgeführt werden können. Socin bedient sich nämlich bei seinen Analysen ausschliesslich der gewichtsanalytischen Methode. Diese Methode stellte sich hinsichtlich der genauen Bestimmung der Eisenmengen im Harn derjenigen Hunde, welche bei gewöhnlicher Kost gehalten wurden, als insufficient heraus, d. h. die Eisenmengen erwiesen sich als zu gering, um durch Wägung bestimmt werden zu können, während die Titrirmethode ein brauchbares Ergebniss geliefert haben würde. Es ist weiter wohl zu berücksichtigen, dass bei den Normalhunden im Gegensatz zu denen mit Eidotterfütterung recht geringe Quantitäten Harn zur Untersuchung gelangten. Ich wage sogar den Einwand zu machen, dass der Harn der ohne Eidotter gefütterten Hunde sich in seinem Eisengehalt vielleicht kaum von dem der Thiere mit Eidotterfütterung unterschied. Gerade der Vergleich aber quantitativ genau bestimmter Eisenwerthe, welche in mehreren Litern Harn einerseits bei gewöhnlicher Kost, andererseits bei Genuss einer so eisenreichen Nahrung wie Eidotter gefunden werden, wäre imstande, nicht nur die Frage nach der Resorptionsfähigkeit des Hämatogens zu lösen, sondern auch die Frage, ob bei vermehrter Zufuhr anderer organischer eisenreicher Substanzen, wie Blut, ebenfalls eine vermehrte Fe-Resorption stattfindet, zu beantworten. Die Lösung dieser Frage ist es, welche nicht allein für den Physiologen ein rein theoretisches Interesse bietet, sondern auch für den praktischen Arzt und Kliniker bei der Behandlung der Chlorose von grösster Wichtigkeit ist.

Die therapeutische Verwerthung des Eisens reicht enorm weit zurück. Man pflegt zwar meist anzuführen, dass erst durch Paracelsus Eisenpräparate versuchsweise und durch Boerhave methodisch verwandt worden wären. Dies gilt jedoch nur für anorganische uns hier wenig interessirende Eisenpräparate. Die Verwendung organischen Eisens in Form von Blut und bluthaltigen Organen frisch geschlachteter Thiere ist eine mindestens zwei Jahrtausende ältere. Ich kann mich auf die Details dieser höchst interessanten historischen Frage hier nicht einlassen, muss aber wenigstens erwähnen, dass schon die Völker des Alterthums nicht nur in therapeutischer, sondern sogar in toxikologischer Beziehung das frische Blut benutzten, wovon die „moderne exacte“ Wissenschaft, die die Schriften der Alten als längst überwundenen Standpunkt betrachtet, erst seit wenigen Jahren eine dunkle Ahnung hat. Offenbar hatten die Alten aber auch von den therapeutischen Wirkungen des Hämoglobins eine nicht ganz un-

richtige Vorstellung. Ich gedenke im Nachfolgenden für die Richtigkeit ihrer Anschauung eine Lanze brechen zu können. Meine Versuche hatten nämlich den Zweck, die Beeinflussung der Eisenausscheidung im Harn bei Zufuhr einiger an organischem Eisen reichen Substanzen zu prüfen. Bevor ich aber die Befunde meiner Analysen im Nachstehenden bringe, soll an dieser Stelle die Untersuchungsmethode in kurzen Worten Erwähnung finden. Es ist dieselbe Methode, deren sich auch Kumberg bei seinen Analysen bediente. Wie Kumberg, so wurde auch ich von meinem lieben Collegen Damaskin controllirt und unterstützt, wofür ich ihm hier meinen besten Dank öffentlich ausspreche. Ich setzte im Gegensatz zu Kumberg bei allen Harnportionen von vornherein der Tagesmenge 10 g Soda zu.

II. Eigene Versuche.

Nachstehende Analysen habe ich alle an mir selbst, d. h. an einem völlig normalen kräftigen jungen Manne von 27 Jahren ausgeführt. Eine erste Reihe von Analysen, über die noch Näheres mitgetheilt werden wird, bezieht sich auf normalen Harn ohne Eisenpräparatzufuhr.

Von den Substanzen, die zur Untersuchung in den späteren Reihen verwandt wurden, ist zunächst für die zweite Reihe **Eidotter** zu nennen. Ich nahm im Ganzen die Dotter von 39 Hühnereiern und zwar im Verlaufe von zwei Tagen. Es gelang mir am ersten Tag 19 Stück Eidotter zu verzehren, den zweiten Tag konnte ich es sogar bis auf 20 bringen, ohne danach unwohl zu werden. Die Untersuchung auf den Eisengehalt der Eidotter habe ich unterlassen aus dem Grunde, da ich bei Socin, der eine ganze Anzahl solcher Analysen gemacht hat, sehr genaue Angaben diesbezüglich fand. Ein Eidotter enthält durchschnittlich 1,75 mg Eisen. Mit 19 Eidottern hatte ich also 33,25 mg Fe, mit 20 Eidottern 35,0 mg Fe zu mir genommen. Sämmtliche Eier waren frisch gelegte, mehr als mittelgrosse, wohlschmeckende Frühjahrseier.

Die dritte Versuchsreihe ist mit trockenen prachtvollen Krystallen von **Hämoglobin** ausgeführt worden. Die Einnahme wurde, wie auch die der noch folgenden Versuche auf zwei Tage ausgedehnt, wobei am ersten 1,0 g, am zweiten Tage 2,0 g Hämoglobinkrystallpulver trocken genommen wurden. Dieses Präparat, welches von Dr. Grübler in Leipzig mit ganz besonderer Sorgfalt 17 Monate vorher dargestellt und, vor Luft und Licht geschützt, sorgfältig aufgehoben worden war, ist Eigenthum von Prof. Kobert; derselbe war so freundlich mir die nöthige Menge davon zu überlassen. Es lässt sich bekanntlich nicht mit Sicherheit behaupten, dass sich selbst das schönste Hämoglobinpräparat trocken monatelang hält, und ich will auch keineswegs von diesem Präparate behaupten, dass es sich die ganze Zeit über ganz unzersetzt erhalten habe. Prof. A. Schmidt z. B. glaubt, dass sich Hämoglobin überhaupt nicht trocknen lässt, ohne zersetzt zu werden.

Nach seiner Meinung beginnt vielmehr sofort eine langsame, aber stetig fortschreitende Zersetzung, bei der zunächst Methämoglobin, dann Eiweiss und Hämatin gebildet wird. Hoppe-Seyler[1]) giebt drei Darstellungsweisen des trockenen Hämoglobins an, spricht aber im Uebrigen meist von den Eigenschaften der Hämoglobinlösungen. Bei Hammarsten[2]) fehlen ebenfalls über das trockene Hämoglobin, mit Ausnahme seiner Darstellung, jegliche Angaben. Es kann jedoch wohl kaum zweifelhaft sein, dass auch diese Autoren das trockene Hämoglobin für ein zersetzliches Präparat halten. Nur über den Grad dieser Zersetzlichkeit sind die Ansichten der Autoren offenbar verschieden. Prof. Kobert, der in der Sammlung unseres Institutes zwei über 20 Jahre alte, offenbar von Prof. Schmiedeberg hergestellte Präparate von Hämoglobin auffand, ist nach eingehender Untersuchung derselben zu der Ansicht gelangt, dass die völlige Zersetzung ganz trockener, in festen Stücken oder guten Krystallen aufgehobener Präparate doch recht langsam vor sich geht. Ich hätte ja nun zu meinen Versuchen frisch dargestelltes, feuchtes Hämoglobin verwenden können, aber wir wollten gerade den Versuch so einrichten, dass er vom praktischen Arzt am Krankenbett nachgemacht werden kann, und deshalb mussten wir uns an käufliches, nicht zu frisches Hämoglobin halten. Wurde ein Wenig des genannten Grübler'schen Präparates unter Zusatz von etwas Soda in Wasser gelöst, so bekam man ein prachtvolles Oxyhämoglobinspectrum; wurden aber einige Kryställchen ohne Soda in der Reibschale mit Wasser verrieben, so bekam man eine deutlich braune Lösung in Folge eines nicht unbeträchtlichen Gehaltes an Methämoglobin. Beim energischen Trocknen im Vacuum geht nämlich die feuchte Oberfläche der frisch dargestellten Hämoglobinkrystalle in Methämoglobin über. Für die therapeutische Anwendung ist dies aber belanglos, denn auch aus frischen, noch feuchten und von Methämoglobin ganz freien Krystallen von Oxyhämoglobin wird im Magen Methämoglobin (oder sogar tiefere Zersetzungsproducte) gebildet, während im Darm unter dem Einfluss der reducirend wirkenden Bacterien bei schwach alkalischer Reaction sich vielleicht wieder zum Theil Hämoglobin bildet, während ein anderer Theil den Angaben der physiologischen Chemiker zufolge in Hämatin übergeht.

Zum Zweck der Bestimmung des Eisengehaltes unseres aus Pferdeblut dargestellten Hämoglobinpräparates wurde 1,0 g verwandt. Die Analyse ergab in diesem einen Gramme 3,73 mg Eisen, d. h. 0,373 % Fe; es kommen demnach auf 3,0 g 11,19 mg reines Eisen. Diese Menge wurde von mir innerlich binnen zwei Tagen genommen.

Bei einer weiteren, also vierten, Versuchsreihe wollte ich das Hämoglobin in derjenigen Form geniessen, welche in gekochten bluthaltigen Speisen (Schwarzsauer, Blutwurst etc.) enthalten ist, d. h. als **Hämatin.** Natürlich hielt ich mich nicht an die Vorschriften zur Darstellung reinen Hämatins, wie wir sie bei Hoppe-Seyler und bei

[1]) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. Berlin 1881.
[2]) Hammarsten, Physiologische Chemie. Wiesbaden 1891.

Nencki finden, sondern ich wählte, um dem Verfahren der Küche ähnlich zu bleiben, folgende einfache Methode.

100 ccm defibrinirtes frisches Ochsenblut wurden in sehr dünnem Strahl unter fortwährendem Umrühren in mehrere Liter stark kochendes Wasser gegossen und die Mischung mit Essigsäure neutralisirt, wobei sich sofort eine braune Coagulation bildete, während die darüberstehende Flüssigkeit farblos wurde. Nun wurde durch ein Tuch geseiht, der braune voluminöse Rückstand auf ein Filter gebracht und mit destillirtem Wasser ausgewaschen. Der Filterrückstand wurde sorgfältig vom Filter entfernt, getrocknet und fein pulverisirt. 6,0 g dieses auf diese Weise gewonnenen Präparates, welches also ein Gemisch von Eiweiss und Hämatin ist, von mir auf seinen Eisengehalt untersucht, ergaben 6,05 mg reines Eisen, d. h. 0,1 % Fe. Von diesem Präparat nahm ich am ersten Versuchstag 2,0 und am zweiten 4,0 g ein.

Für die fünfte Versuchsreihe benutzte ich im Gegensatz zur vorhergehenden ein zwei Jahr altes als trockenes Pulver aufgehobenes Gemisch aus **Hämatin** und Serumeiweiss. Das Präparat war aus Schweineblut von Prof. Kobert ebenso wie oben, nur unter Anwendung von Weinsäure statt Essigsäure im Frühjahre 1889 dargestellt worden und enthielt in 2,0 g 2,58 mg Eisen, d. h. 0,129 % Fe. Von diesem Präparat wurden im Verlaufe von zwei Tagen 5,0 g eingenommen, und zwar am ersten Tage 2,0, am zweiten 3,0 g.

Eine letzte, also sechste, Versuchsreihe endlich bezieht sich auf ein von Prof. Kobert dargestelltes Reductionsproduct aus Blut. Von dem Gedanken ausgehend, dass im Darmkanal vom Pylorus ab bis zum Anus ein energisch reducirend wirkender Einfluss auf bluthaltige Speisen ausgeübt werde, brachte Prof. Kobert frisches Blut vom Rind in Contact mit einer concentrirten Lösung von Pyrogallol, wobei ein schön braun gefärbter, in Wasser und Alkohol unlöslicher Niederschlag entstand, der erst mit Wasser gewaschen wurde, bis das Filtrat nur noch Spuren von Pyrogallol enthielt. Dann wurde er mit absolutem Alkohol und, als auch damit das Pyrogallol nicht ganz entfernt worden war, von Neuem mit sehr reichlichen Mengen von Wasser gewaschen, wobei endlich ein Zeitpunkt eintrat, an welchem das Filtrat auf Höllensteinlösung nicht mehr reducirend einwirkte. Das jetzt unter der Luftpumpe getrocknete und zerriebene Präparat bildet ein schön rothbraun aussehendes Pulver ohne Geruch und Geschmack. Wir wollen dasselbe hier als **Pyrogallol-Hämoglobin** bezeichnen, weil es ein durch Pyrogalloleinwirkung aus Hämoglobin entstandener wasserunlöslicher Körper ist. Prof. Kobert gedenkt auf der Naturforscherversammlung in Halle über ein solches unlösliches Product aus Blut und Blutfarbstoff, das sogenannte Zink-Parhämoglobin, einen orientirenden Vortrag zu halten. Ueber eben dieses hat er auch bereits in Dorpat einen mit Demonstration verbundenen Vortrag [1]) gehalten. Mit Methämoglobin sind die beiden Hämoglobinderivate nicht zu verwechseln. Vom Pyrogallol-Hämoglobin wurden binnen zwei Tagen erst 1,5 g und dann noch 2,0 g genommen, entsprechend 9,73 mg Eisen, denn das Präparat enthielt 0,278 % Fe.

---

[1]) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft, 1891, p. 446.

Vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihen wurde eine Reihe ohne Einnahme von Präparaten, also mit normalen Harnverhältnissen ausgeführt. Kumberg zeigte, dass die physiologische Breite der Schwankungen des Harneisens ohne Einhalten einer constanten Diät recht beträchtlich sein kann, dass aber bei Beobachtung einer solchen die Eisenmengen des Harns eine ausgesprochene Uebereinstimmung zeigen. Ich selbst begann meine Versuche ebenfalls ohne constante Diät, indem ich nur die Aufnahme von stark bluthaltigen Nahrungsmitteln mied. Obgleich ich nun schon dabei nach dem Ausfall von fünf Analysen keine bedeutenden Schwankungen meines Harneisens constatiren konnte, beschloss ich doch für die eigentlichen Versuche mich einer constanten Diät zu unterziehen in der Hoffnung, dann noch kleinere Schwankungen in den Tagesmengen zu erzielen als bei schwankender Diät. Die fünf ersten Analysen der zweiten Versuchsreihe, an die sich unmittelbar die nach dem Genuss der Eidotter gefundenen Zahlen anschliessen, repräsentiren die normalen Eisenwerthe bei constanter Diät. Während die von Kumberg eingehaltene Diät absichtlich eine knappe war, war die meinige absichtlich eine recht reichliche. Dieselbe bestand nämlich bei mir in 6 Glas Milch, 1 Tasse Kaffee, 1 Tasse Bouillon, 200 g Rindfleisch, 120 g Weizenbrod, 250 g Roggenbrod, 2 Eiern und 50 g Butter. Sie wurde bei allen Versuchen in gleicher Weise beibehalten.

Jede Versuchsreihe zerfällt in drei Abschnitte: im ersten wurden die Eisenwerthe vor der Einnahme, im zweiten die während, und im dritten Abschnitt die nach derselben bestimmt. Eine Ausnahme hiervon macht nur scheinbar die dritte und sechste Versuchsreihe, indem dieselben sich ohne Unterbrechung direct an die zweite und fünfte anschliessen, so dass die Normaltage für beide Reihen gelten. Bei der ersten Versuchsreihe führe ich das Protokoll in extenso an; bei den übrigen will ich nur die gefundenen Eisenwerthe verzeichnen. Der Uebersichtlichkeit halber werden die Zahlen der ersten Versuchsreihe in verkürzter Form auch noch angeführt.

Versuchsreihe I.

1. Tag.

Harnmenge	1300 ccm	Verbrauchtes Zn = 1,60 g
Spec. Gewicht	1,020	enthaltend 0,224 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn = 0,14 mg Fe)
Verbraucht	= 1,6—0,2	Vorhanden im Harn
	= 1,4 ccm	1,3447—0,224 mg Fe
entsprechend	1,3447 mg Fe.	= 1,120 mg Fe.

2. Tag.

Harnmenge	1100 ccm	Verbrauchtes Zn = 1,63 g
Spec. Gewicht	1,022	enthaltend 0,2282 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn = 0,14 mg Fe)
Verbraucht	= 1,35—0,1	Vorhanden im Harn
	= 1,25 ccm	1,2006—0,2282 mg Fe
entsprechend	1,2006 mg Fe.	= 0,9724 mg Fe.

3. Tag.

Harnmenge	905 ccm	Verbrauchtes Zn = 1,07 g
Spec. Gewicht	1,023	enthaltend 0,150 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn = 0,14 mg Fe)
Verbraucht	= 1,2—0,1	Vorhanden im Harn
	= 1,1 ccm	1,056—0,150 mg Fe
entsprechend	1,056 mg Fe.	= 0,906 mg Fe.

4. Tag.

Harnmenge	1120 ccm	Verbrauchtes Zn = 1,69 g	
Spec. Gewicht	1,024	enthaltend	0,2366 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn = 0,14 mg Fe)	
Verbraucht	= 1,2—0,1	Vorhanden im Harn	
	= 1,1 ccm	1,056—0,2366 mg Fe	
entsprechend	1,056 mg Fe.	= 0,829 mg Fe.	

5. Tag.

Harnmenge	1235 ccm	Verbrauchtes Zn = 1,63 g	
Spec. Gewicht	1,021	enthaltend	0,2282 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn = 0,14 mg Fe)	
Verbraucht	= 1,5—0,15	Vorhanden im Harn	
	= 1,35 ccm	1,2966—0,2282 mg Fe	
entsprechend	1,2966 mg Fe.	= 1,074 mg Fe.	

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser ersten Reihe.

Versuchsreihe I: ohne Eisenpräparat.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,020	1,120 mg Fe	Gewöhnliche Diät.
2.	1100 „	1,022	0,972 „ „	
3.	905 „	1,023	0,906 „ „	
4.	1120 „	1,024	0,829 „ „	
5.	1235 „	1,021	1,074 „ „	
Durchschnitt pro Tag:			**0,980 mg Fe**	

Versuchsreihe II: 68 mg Fe in Form von Eidotter.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1360 ccm	1,020	0,992 mg Fe	Constante Diät.
2.	1360 „	1,026	1,188 „ „	
3.	1280 „	1,024	1,131 „ „	
4.	1200 „	1,026	1,236 „ „	
5.	1130 „	1,026	1,274 „ „	
6.	1130 „	1,028	**1,702** „ „	19 Eidotter } bei sonst constanter Diät.
7.	1400 „	1,026	1,229 „ „	20 Eidotter } bei sonst constanter Diät.
8.	1359 „	1,026	1,176 „ „	Constante Diät.
9.	1530 „	1,026	1,285 „ „	
10.	1440 „	1,026	1,201 „ „	

Versuchsreihe III: 11 mg Fe in Form von Hämoglobin.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1000 ccm	1,026	1,045 mg Fe	Constante Diät.
2.	1210 „	1,027	1,046 „ „	
3.	1000 „	1,028	1,261 „ „	1,0 Hämoglobin bei sonst constanter Diät.
4.	1110 „	1,026	0,967 „ „	2,0 Hämoglobin bei sonst constanter Diät.
5.	1220 „	1,026	1,173 „ „	Constante Diät.
6.	1040 „	1,026	**1,919** „ „	
7.	950 „	1,026	**1,454** „ „	
8.	1260 „	1,024	**1,529** „ „	
9.	1490 „	1,025	**1,872** „ „	

Versuchsreihe IV: 6 mg Fe in Form von frischem Hämatin.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1000 ccm	1,026	1,045 mg Fe	Constante Diät. Diese 2 Tage sind der vorigen Reihe entnommen, die der unsrigen dicht vorhergeht.
2.	1210 „	1,027	1,046 „ „	
10.	1150 „	1,026	1,101 „ „	2,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
11.	1230 „	1,034	1,063 „ „	4,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
12.	1340 „	1,026	0,056 „ „	Constante Diät.
13.	960 „	1,026	**1,498** „ „	
14.	1050 „	1,024	**1,870** „ „	
15.	1150 „	1,025	**1,289** „ „	

Versuchsreihe V: 9 mg Fe in Form von altem Hämatin.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,024	1,145 mg Fe	Constante Diät.
2.	1390 „	1,023	1,234 „ „	
3.	1380 „	1,023	1,162 „ „	2,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
4.	1400 „	1,023	1,103 „ „	3,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
5.	1230 „	1,024	**1,369** „ „	Constante Diät.
6.	1150 „	1,026	**1,407** „ „	
7.	1370 „	1,024	**1,754** „ „	
8.	1450 „	1,020	**1,445** „ „	
9.	1050 „	1,024	0,891 „ „	
10.	1300 „	1,020	0,953 „ „	

Versuchsreihe VI: 9,7 mg Fe in Form von Pyrogallol-Hämoglobin.

Tag.	Harn-menge.	Spec. Gewicht.	Eisen-menge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,024	1,145 mg Fe	Constante Diät. — Diese 2 Tage sind der vorigen Reihe entnommen, die der unsrigen dicht vorhergeht.
2.	1390 „	1,023	1.234 „ „	
11.	1300 „	1,020	1,019 „ „	1,5 Pyrogallol-Hb } bei sonst constanter Diät.
12.	1340 „	1,021	1,152 „ „	2,0 Pyrogallol-Hb }
13.	1310 „	1,022	1,120 „ „	Constante Diät.
14.	1350 „	1,022	**2,697** „ „	
15.	1050 „	1,024	1,075 „ „	
16.	1420 „	1,021	**1,621** „ „	
17.	1300 „	1,020	1,117 „ „	

III. Deutung der Ergebnisse.

Zunächst sei es mir verstattet meine Analysen des normalen Harneisens auch der späteren Reihen zusammenzustellen und mit denen von Damaskin und Kumberg zu vergleichen.

Tabelle der normalen Eisenmengen des 24stündigen Harns bei constanter reichlicher Diät.

Bezeichnung der Reihen und Tage.	Gefundene Eisenmengen.	Bemerkungen.
Reihe II, Tag 1	0,992 mg	Physiologische Schwankungsbreite: 0,992—1,274 mg.
„ II, „ 2	1,188 „	
„ II, „ 3	1,131 „	
„ II, „ 4	1,236 „	
„ II, „ 5	1,274 „	
„ III, „ 1	1,045 „	
„ III, „ 2	1,046 „	
„ V, „ 1	1,145 „	
„ VI, „ 2	1,234 „	
Durchschnitt	1,143 mg	

Wie aus S. 92 ersichtlich ist, betrug in Reihe I die physiologische Schwankungsbreite meines Harneisens pro 24 Stunden bei beliebiger (aber blutfreier) Diät 0,829—1,200 mg Fe, und der Durchschnitt von fünf Analysen 0,982 mg Fe. Diese Zahlen stehen denen der obigen Tabelle recht nahe, so dass ich wohl beide Gruppen zusammenziehen kann. Der Durchschnitt beider beträgt 1,062 mg und die Schwankungsbreite im Ganzen 0,829—1,274 mg Fe.

Damaskin's Zahlen bewegen sich zwischen 0,512 und 1,487 mg, stehen also den meinigen recht nahe; die von Kumberg bei magerer Kost gewonnenen zwischen 0,361 und 1,151 mit einem Durchschnitt von 0,632. Die Schwankungsbreite ist bei den beiden letzteren wohl nur deshalb so erheblich, weil sie nicht wie ich fast durchweg constante Diät beobachteten, und weil sie nicht wie ich die unregelmässige Aufnahme bluthaltiger Speisen mieden.

Gehen wir jetzt zu der zweiten Versuchsreihe über, so muss ich gestehen, dass mir die Deutung derselben Schwierigkeiten macht. Sowohl Prof. Kobert als ich hatten mit Sicherheit auf eine enorme Steigerung des Harneisens durch die 39 Eidotter gerechnet. Unsere Erwartungen wurden aber arg getäuscht, denn die während und nach der Einnahme gewonnenen Zahlen halten sich innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Eine einzige derselben, nämlich die vom ersten Eidottertage (1,702 mg), übersteigt die der fünf vorhergehenden, deren Durchschnitt 1,164 mg beträgt, um 45%. Wäre dies wirklich die Folge des Eieressens, so hätte am folgenden Tage der Ausschlag noch deutlicher sein müssen; statt dessen ergab aber die Analyse des zweiten Eidottertages nur 1,229 mg. Dieser bedeutende Abfall macht mich auch gegen die 45%ige Steigerung des ersten Tages sehr argwöhnisch: Die Steigerung der Eisenausfuhr im Harn ist beim Essen selbst von sehr viel Eidottern eine sehr kurzdauernde, ja vielleicht in das Bereich des Zufalls fallende. Uebrigens liessen schon Kumberg's Versuche ein derartiges Ergebniss vermuthen, denn sonst würde bei diesem Autor bei täglicher Darreichung von sieben Eiern die Eisenausscheidung nicht so ungemein gering gewesen sein.

Die Versuche der dritten Reihe können nicht anders gedeutet werden, als dass die Zufuhr von Hämoglobin eine nicht sofort eintretende, aber beträchtliche Steigerung des Harneisens bedingt. Dieselbe betrug am sechsten Versuchstage, d. h. zwei Tage nach Beendigung der Darreichung 83% und hielt, wenn auch in geringerem Grade, bis zum neunten Tage an. Ich kann dies nicht anders deuten, als dass das krystallische Hämoglobin, selbst wenn es Jahr und Tag alt ist und nur in mässigen Dosen gegeben wird, noch resorbirbar ist und zu einer vier Tage lang anhaltenden Steigerung der Eisenausfuhr im Harn führt. Mithin ist das Einnehmen von Hämoglobinpastillen und das Trinken von Stierblut in der That ein Mittel, dem Blute Eisen zuzuführen. Es lässt sich vermuthen, dass bei blutarmen Personen dieses Eisen eben nicht wie bei Gesunden schnell wieder im Harn erscheint, sondern in Hämoglobin zurückverwandelt wird.

Die vierte und fünfte Versuchsreihe besagen, dass wir gar nicht nöthig haben, das Hämoglobin erst in krystallisirter Form darzustellen, sondern dass wir das durch Kochen von Blut leicht darstellbare Gemisch aus Bluteiweiss und Hämatin nur einzugeben brauchen, um beim Gesunden erhebliche Steigerung der Ausscheidung des Harneisens, die vier Tage anhält, zu erzielen. Ins Praktische übersetzt heisst das: Essen von Blutwurst, die ja in allen Ländern äusserst wohlfeil ist, führt dem Blute beträchtliche Mengen von Eisen

zu, welche bei Gesunden binnen einigen Tagen wieder ausgeschieden werden, bei Blutarmen aber vermuthlich zur Neubildung von Blutfarbstoff verwandt werden.

Falls dies wirklich bei allen Formen von Blutarmuth zutrifft, so ist die sechste Versuchsreihe für den Praktiker gleichgültig und hat nur physiologisch-chemisches Interesse. Indessen ist Prof. Kobert viel zu wenig Sanguiniker auf dem Gebiete der Therapie; er glaubt vielmehr, dass es zahlreiche Fälle von echter Chlorose giebt, bei denen ein noch viel besser resorbirbares Präparat gegeben werden muss, als das Hämatin ist, um prompte Heilung zu erzielen. Mit Rücksicht auf solche Patienten wurde die sechste Versuchsreihe angestellt, bei denen das Blut schon extra corpus den Reductionsprocessen unterworfen wurde, welche im Darmkanale des normalen Menschen ablaufen, nur dass die unberechenbare Wirkung der reducirenden Bacterien durch das energisch wirkende Pyrogallol ersetzt wurde. Dieses Pyrogallolderivat des Blutfarbstoffes wurde so ausserordentlich reichlich resorbirt, dass die Harneisenmenge um mehr als 150% gesteigert wurde. Danach dürfen wir also das Pyrogallol-Hämoglobin als das zur Resorption am besten geeignete Präparat von allen, die ich unter den Händen gehabt habe, ansehen. Freilich ist gegen diese Behauptung noch ein Einwand möglich, den ich selbst zu erledigen keine Zeit mehr hatte, den aber Prof. Kobert nachträglich auf seine Richtigkeit untersucht hat. Man könnte nämlich glauben, das Pyrogallol-Hämoglobin sei nicht völlig ausgewaschen gewesen, und das darin befindliche Pyrogallol habe als Blutgift gewirkt und einen Zerfall zahlreicher Blutkörperchen und dadurch eine Steigerung der Harneisenmenge bewirkt, während der eigentliche Blutfarbstoff des Pyrogallolparhämoglobins unresorbirt in den Koth gegangen sei. Die Unrichtigkeit dieser Anschauung liess sich auf dreierlei Weise darthun:

1. Selbst bei 24stündiger Extraction mit Wasser lässt unser Präparat nichts in Lösung gehen, also auch kein Pyrogallol.

2. Verreibt man etwas von dem Pulver unseres Präparates mit einigen Cubikcentimetern 1%iger Blutlösung, so erfolgt selbst bei längerem Contact keine Zersetzung der Blutlösung und keine Aenderung des Spectrums.

3. Eine kleine Katze, welcher in Milch 10 g des Präparates gereicht wurden, bekam danach nicht das mindeste Unwohlsein und die Menge ihrer Blutkörperchen ging nicht herunter.

Aus diesen drei Thatsachen darf man mit ziemlicher Sicherheit schliessen, dass die durch unser Pyrogallol-Hämoglobin bedingte Steigerung der Harneisenmenge nicht auf eine schädigende Wirkung des Präparates auf das Blut des Versuchsmenschen zu beziehen ist.

Es erübrigt vielleicht noch darüber zu sprechen, dass die beiden mit Hämatin angestellten Versuche nicht ganz gleichmässig ausgefallen sind. Der zweite, mit dem alten Präparate angestellte, ist nämlich auffallender Weise günstiger ausgefallen als der erste mit dem frischen. Die vermehrte Eisenausscheidung beginnt beim zweiten Versuche allmählig, aber gleich am ersten Tage nach der Einnahme mit 24%, um erst am dritten Tage ihren Höhepunkt von 59% zu erreichen. Dagegen tritt hier der Abfall viel unvermittelter ein, als bei der dritten und vierten Versuchsreihe. Dieses abweichende Verhalten lässt sich

wohl auf die Zimmergymnastik zurückführen, welche ich während dieser Zeit eifrig betrieb. Es hatte sich nämlich bei mir während der vorhergegangenen Versuche, wo im Verlaufe von zwei Wochen hauptsächlich als Getränk Milch genossen worden war, eine hartnäckige Obstipation eingestellt, die mich zwang, früher meine Reihe von Analysen abzubrechen, als ich ursprünglich die Absicht hatte. Der länger anhaltende Genuss von Milch hat, wie es scheint, immer hartnäckige Obstipation zur Folge, denn auch Kussmanoff[1]) konnte diese Erscheinung an allen seinen recht zahlreichen Versuchsobjecten beobachten. Das nochmalige Auftreten einer Obstipation zu verhüten, schien es mir am zweckmässigsten, Hantelturnen zu treiben, was auch vollständig den gewünschten Erfolg hatte.

In der folgenden Tabelle sind die Zahlen verzeichnet, welche angeben, wieviel von dem in Form von Hämoglobin und seinen Derivaten eingenommenen Eisen durch den Harn wieder ausgeschieden worden ist. Natürlich ist die Berechnung des wieder ausgeschiedenen Eisens etwas willkürlich, weil sich darüber streiten lässt, welche Normalzahl man bei jeder Berechnung zu Grunde legen soll.

Präparat.	Eingenommen.	Ausgeschieden	
		absolut	in Proc.
Hämatogen in Form von Eidotter .	68,25 mg Fe	0,5 mg Fe	0,8 %
Frisches Hämatin	6,05 „ „	0,7 „ „	10,0 „
Altes Hämatin	8,95 „ „	1,5 „ „	16,6 „
Krystallinisches Hämoglobin . . .	11,19 „ „	0,8 „ „	17,0 „
Pyrogallol-Hämoglobin	9,73 „ „	2,1 „ „	21,6 „

Diese Tabelle besagt, dass vom Eisen des Pyrogallolderivats des Blutes doppelt so viel im Harn wiedererschien als von dem Eisen des Hämoglobins und Hämatins. Hämatogen ist im Vergleich mit den Blutfarbstoffpräparaten äusserst minderwerthig. Ob wir aus unseren Versuchen schliessen dürfen, dass auch vom Pyrogallolderivate doppelt so viel resorbirt wurde als vom Hämoglobin und Hämatin, lässt sich nicht direct beweisen, aber es ist doch äusserst wahrscheinlich. Ja es lässt sich sogar vermuthen, dass von allen vier Präparaten viel mehr resorbirt worden ist, als dem im Harn wiedererschienenen Eisen entspricht, denn wir wissen ja, dass von dem im Körper circulirenden Eisen nur der kleinere Theil im Harn, der weitaus grössere Theil aber im Koth zur Ausscheidung kommt und zwar nach Bunge durch Vermittelung der Darmdrüsen und nach Kunkel durch die Galle. Es ist daher sehr wohl denkbar, dass von unseren Präparaten nicht 17,0 und 21,6 %, sondern vielleicht doppelt so viel und noch mehr resorbirt worden sind.

Es fragt sich jetzt, warum nach Einnahme von Blutfarbstoff und seinen Derivaten die Menge des Harneisens auf vier Tage ver-

[1]) Kussmanoff, Ausscheidung der Harnsäure bei absoluter Milchdiät. Inaug.-Dissert. Dorpat 1885.

mehrt wird, nach Einnahme von Eidottern aber unvergleichlich viel weniger. Die Erklärung dieser Erscheinung ist, glaube ich, erstens in gewissen Eigenschaften des Hämatogens, zweitens in den recht grossen Quantitäten anderer Eibestandtheile, welche von mir neben dem Hämatogen genommen wurden, zu suchen. Es ist nämlich die Gruppe der Nucleïne, zu denen das Hämatogen gehört, eine durch nur geringe Verdaulichkeit ausgezeichnete Körpergruppe. In Hoppe-Seyler's Laboratorium angestellte Versuche[1]) ergaben, dass das Nucleïn ebensowenig bei der künstlichen Pankreasverdauung angegriffen wird, wie bei der künstlichen Magenverdauung. Es kann aber eine so beträchtliche in den Magendarmkanal eingeführte Menge von Eiweissstoffen, wie sie in 19 oder 20 Eidottern enthalten ist, der Resorption der schon an und für sich schwer verdaulichen Nucleïne nur im Wege stehen. Weiter ist aber das Eisen im Nucleïn weit lockerer gebunden, als das Eisen im Hämoglobin oder Hämatin: während es im Pyrogallol-Hämoglobin, Hämatin oder Hämoglobin nur nach vorausgegangener Veraschung mit den gewöhnlichen Reagentien erkannt werden kann, ist es im Nucleïn des Eidotters auch ohne Verbrennung durch diese nachzuweisen. Fügt man z. B. zur Lösung des Hämatogens Schwefelammonium hinzu, so tritt nach einiger Zeit eine Farbenveränderung ein; die Lösung färbt sich erst schwach grünlich, schliesslich aber schwarz und undurchsichtig, indem das Hämatogen zerstört und Schwefeleisen gebildet wird, während das Hämoglobin und seine Derivate vom Schwefelammonium bei entsprechender Verdünnung nicht angegriffen werden. Weiter ist zu bedenken, dass so grosse Quantitäten von stark fetthaltigem Eidotter, in den Magendarmkanal gebracht, leicht abnorme Zersetzungsvorgänge im Darminhalt hervorrufen, was z. B. bei den Versuchshunden von Socin offenbar regelmässig der Fall war, da diese Thiere jedes Mal nach dem Eidotterfrass heftige Durchfälle bekamen. Dass eine so leicht zersetzliche Substanz wie das Hämatogen bei solchen abnormen Zersetzungsvorgängen im Darminhalt unter Abspaltung von Eisenoxyd zum grössten Theil zerfällt, erscheint im hohen Grade wahrscheinlich. Dieses abgespaltene Eisenoxyd ist aber als anorganisches Eisen eo ipso von der Resorption ausgeschlossen. Auf diese Weise, glaube ich, muss sich auch die Erscheinung erklären lassen, dass Socin jedes Mal im Kothe seiner Versuchshunde, die nichts anderes als Eidotter zu fressen bekamen, neben Eisen in organischer Form auch Eisen in anorganischer Form fand.

Es freut mich zum Schlusse meiner Arbeit mittheilen zu können, dass die von mir constatirte Thatsache der Resorptionsfähigkeit des Hämoglobins auch von anderer Seite eine Bestätigung gefunden hat. Meine Arbeit lag bereits druckfertig vor, als die neueste Nummer der Pharmaceutischen Zeitung (Nr. 38, vom 13. V. 1891) ein kurzes Referat einer Arbeit von Pietro Castellino[2]) brachte, welche über den therapeutischen Werth des Hämoglobins handelt. Ihre Ergebnisse, heisst es im Referat, sind im Wesentlichen die, dass das Hämoglobin

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **1**, 1877.

[2]) Sul valore terapeutico della Emoglobina. Rivista clinica, anno **29**, settembre 1890.

von Patienten constant und schnell resorbirt wird, und dass sich dasselbe vor anderen Eisenmitteln durch die Schnelligkeit der Wirkung auszeichnet. Da die Originalarbeit hier nicht zu beschaffen war, so ist es mir leider versagt gewesen, einen genaueren Einblick zu erhalten, auf welche Weise Pietro Castellino zu diesem Resultat gekommen ist. Nur so viel weiss ich, dass der Schluss, dass das Hämoglobin rasch und constant resorbirt wird, nur aus der Beobachtung am Krankenbett gezogen worden ist, ohne eine einzige quantitative Eisenanalyse des Harns. Es sollte mich freuen, wenn in Ost- und Westeuropa durch meine Arbeit der Anstoss dazu gegeben würde, mit den verschiedensten Derivaten des Blutfarbstoffes an Patienten unter Zuhülfenahme genauer Harnanalysen und quantitativer Blutanalysen der Patienten therapeutisch vorzugehen. Dass dabei nicht geschadet wird, dafür stehe ich ein. Dass dabei Nutzen gestiftet wird, das wage ich zu hoffen, kann es aber bis jetzt noch nicht beweisen, da mir das nöthige Patientenmaterial fehlt. Derartige Versuche würden in erster Linie mit den von Prof. Kobert dargestellten Reductionsproducten des Blutfarbstoffes anzustellen sein, deren Darstellung für den Handel durch eine solide Fabrik hoffentlich nicht mehr lange auf sich warten lassen wird. Wenigstens hat die Firma E. Merck versprochen, das Pyrogallol-Hämoglobin unter dem Namen Hämogallol in den Handel zu bringen.

V.

Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus.

Von

Eugen Stender aus Curland.

Mit 3 Tafeln in Farbendruck.

I. Uebersicht der einschlägigen wichtigeren Arbeiten.

Es ist selbstverständlich, dass in den drei Arbeiten, welche der hier folgenden vorangehen, schon die Literatur nach mehreren Richtungen hin genügend berücksichtigt worden ist. Da ich jedoch nicht zu hoffen wage, dass jeder Leser meiner Arbeit die vorhergehenden wirklich durchstudirt hat, so muss man mir gewisse Wiederholungen verzeihen.

Die Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus unter normalen Verhältnissen und bei künstlicher Eisenzufuhr war von jeher eine vielumstrittene. Von den Wegen, die hierbei normaliter, d. h. ohne dass Eisen in medicamentöser oder toxischer Form eingeführt worden ist, in Betracht kommen, sind hauptsächlich zu nennen: die Niere, die Leber und die Darmschleimhaut. Was die Darmschleimhaut anlangt, so sprachen bereits 1852 F. Bidder und C. Schmidt[1]) die Meinung aus, dass sie vorzugsweise den Ort der normalen Eisenausscheidung darstelle, da nach ihren Versuchen der Eisengehalt der Fäces hungernder Thiere sich zu dem des gleichzeitig ausgeschiedenen Harns, wie 6 bis 10 : 1 verhalte. Dem gegenüber aber behauptete schon 1876 M. J. Dietl[2]), der die Fäces eines auf eisenarme Kost gesetzten Hundes untersuchte und dabei eine Mehrausscheidung des Eisens im Vergleiche zur Einnahme im Ver-

---

[1]) F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, Mitau und Leipzig 1852, p. 411.

[2]) M. J. Dietl, Experimentelle Studien über die Ausscheidung des Eisens. Sitzungsbericht d. Königl. Akad. d. Wissensch. Bd. 71, Abth. III. Wien 1875, p. 420.

hältniss von 1 : 2,27 fand, dass die Leber das Organ für die Eisenausscheidung sei, da die Galle das eisenreichste Secret darstelle, eine Ansicht, welche neuerdings durch Kunkel[1]) eine gewisse Bestätigung erhalten hat, denn dieser sagt: „es kann kaum zweifelhaft sein, dass die Galle der wesentlichste Ausscheidungsweg für das Eisen ist." Die Ansicht von Bidder und Schmidt einerseits und von Bunge andererseits, dass das trockene Darmepithel enorm eisenreich, nach Bunge eisenreicher als das Hämoglobin sei, lässt Kunkel nicht gelten, indem er die Zahlen von Bidder und Schmidt als mit einem Rechnungsfehler behaftet hinstellt und es als das Ungezwungenste erklärt, das von Bidder und Schmidt gefundene Eisen auf die Galle und nicht auf die Darmepithelien zu beziehen. Betreffs der Niere ist zu bemerken, dass Hamburger[2]), Gottlieb[3]) und Andere constant Eisen im normalen Harn fanden. Eine neuere Angabe Socin's[4]), dass filtrirter Harn bei gewöhnlicher Nahrung keine quantitativ bestimmbare Eisenmengen enthalte, ist noch in letzter Zeit durch Damaskin[5]) und Kumberg[6]) zurecht gestellt worden. Nach diesen Autoren findet sich im Harn ausnahmslos Eisen, wenn auch die Menge unter Umständen bedeutenden Tagesschwankungen unterliegt.

Auch für das künstlich zugeführte Eisen kommen als Ort der Ausscheidung namentlich Niere, Leber und Verdauungstractus in Frage; doch finden sich auch hierüber die verschiedensten und vielfach sich widersprechenden Angaben in der Literatur, und erst eine vor einigen Wochen erschienene Arbeit von Jacobj[7]) hat in diese Streitfrage Klarheit gebracht. Es ist hierbei nicht gleichgültig, in welcher Weise das Eisen gegeben wird, denn Eisensalze in geringen Dosen per os dem gesunden Menschen gereicht, gelangen nach den Erfahrungen unseres Laboratoriums wahrscheinlich gar nicht zur Resorption und sind von keinem Einfluss auf die normale Ausscheidung des Eisens durch die Niere. Die Angabe mancher Autoren, wie E. Wichert[8]), Jablonowski[9]) und I. Novi[10]), nach denen das Eisen, auch per os genommen, zur Resorption gelangt, hat soeben in Kunkel einen warmen Vertheidiger

---

[1]) A. J. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50, 1891, p. 21. Diese Arbeit erschien erst, als die vorliegende bereits im Abdruck begriffen war.

[2]) E. W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, herausgegeben von Hoppe-Seyler. Bd. 2, 1878, p. 192. — Vergl. auch E. W. Hamburger, Ueber die Resorption von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Prager Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde. Jahrg. 33, Bd. 2 (d. ganze Folge Bd. 130), 1876, p. 147.

[3]) Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 26, 1890, p. 139.

[4]) C. A. Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. f. phys. Chemie von Hoppe-Seyler. Bd. 15, Heft 2., 1891, p. 93.

[5]) Damaskin, siehe dieses Bändchen, p. 40.

[6]) Kumberg, siehe dieses Bändchen, p. 69.

[7]) Jacobj, Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 28, 1891, Sonderabdruck.

[8]) Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860.

[9]) J. Jablonowski, De Santonini, Berberini, Narcotini, Arbutini, Citratis ferrici intra organismum humanum rationibus. Inaug.-Diss. Dorpat 1858.

[10]) Ivo Novi, Il ferro nella bile. Annali di Chim. e di Farmac. Vol. 11, 1890, p. 1; cf. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1891, Nr. 16, p. 291.

gefunden, ist für den Menschen aber noch unbewiesen. Die Behauptung Gottlieb's[1]), dass per os eingeführte Eisensalze die normale Eisenausscheidung durch den Harn auf Null herabsetzen, hat durch Kumberg an Glaubwürdigkeit verloren. Werden hingegen Eisensalze subcutan oder intravenös injicirt, so wird das Eisen nach übereinstimmender Angabe fast aller Autoren [A. Mayer[2]), Kölliker und Müller[3]), Quincke[4]), Glaevecke[5]), Jacobj[6])] sicher durch die Niere ausgeschieden; aber schon A. Mayer kam zu dem Resultat, dass nur ein kleiner Theil des verwandten Eisens auf diesem Wege wieder zum Vorschein kommt, ein Befund, der wiederholt von Andern bestätigt worden ist. Nach Jacobj (l. c.) beginnt die Eisenausscheidung durch die Niere in kurzer Zeit (20 Min.) nach der intravenösen Injection, ist aber, was den Eisennachweis durch Schwefelammonium anlangt, bereits nach 3 Stunden beendet, wobei von dem eingespritzten Eisen nur 1—5% im Harn wiedererscheinen. Zaleski[7]) und Kunkel (l. c.) sind der Meinung, dass das Eisen zum Unterschiede von andern Metallen nur durch die Leber ausgeschieden werde; Aehnliches hat vor ihnen auch der schon genannte E. Wichert behauptet. Letzterer ist der Ansicht, dass Eisen, per os gegeben, in die Galle übergeht, und in derselben als tauro- und glycocholsaures Natrondoppelsalz wiedergefunden wird. Diese Anschauung ist aber nach meiner Ansicht nicht mehr zu halten, seitdem Hamburger[8]) und Andere den Nachweis geführt haben, dass durch die Galle nur minimale Eisenmengen ausgeschieden werden. Da, falls meine Ausführungen richtig sind, die Leber für die Eisenausscheidung gar nicht und die Niere nur für einen kleinen Bruchtheil des zugeführten Eisens in Betracht kommt, so fragt es sich, ob nicht der Darm hierbei eine Rolle spiele, und in der That hat schon 1850 A. Mayer eine Ausscheidung des Eisens durch die Darmschleimhaut constatiren können: Mayer und Buchheim fanden wenige Stunden nach Injection von Eisensalzen in die V. jugularis nüchterner Thiere das Metall in grossen Massen im Darm wieder, während sie nur geringe Mengen im Harn nachweisen konnten. Dass das Eisen aus der Galle stammte, kann nach Mayer nicht angenommen werden, da ihre geringe Quan-

---

1) Gottlieb, l. c.

2) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

3) Kölliker und Müller, Verhandl. der phys.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. 6, 1856, p. 516.

4) Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 33, p. 30.

5) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883.

6) Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

7) St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und Zur Frage über die Menge dieses Metalls bei hungernden Thieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23, p. 317.

Siehe auch: St. Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 10, 1886, p. 479.

8) E. W. Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, 1880, p. 248. Kunkel hat allerdings neuerdings die Hamburger'schen Angaben über die minimale Eisenausscheidung in der Galle sehr in Frage gestellt.

tität in keinem Verhältniss zu der bedeutenden Menge des ausgeschiedenen Eisens stand. Wenngleich Kölliker und Müller nach subcutaner Injection von Eisensalzen nur in der Niere, nicht im Magen und Darm das Eisen wiederfinden konnten, wenngleich Quincke[1]) selbst nach Injection bedeutender Eisenmengen ins Blut im Secrete Thiry'scher Darmfisteln kein Eisen nachweisen konnte, und wenngleich endlich Glaevecke's (l. c.) mikroskopische Untersuchungen ebenfalls im Darm kein Eisen ergaben, so sprechen doch, wie auch Cahn[2]) nach Analogie mit dem Mangan hervorhebt, verschiedene Thatsachen für die Ausscheidung durch den Darm. So fand Jacobj bei der Section eines mit 85,3 mg Eisen vergifteten Hundes deutliche grüne Streifung im ersten und mittleren Drittel des Dünndarms und dunkelgrüne Färbung des Magens, Colons, Coecums nach Einwirkung von Schwefelammonium, und auch Hamburger hält es für wahrscheinlich, dass die Hauptmasse des Eisens durch den Darm ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung durch den Magendarmtractus ist neuerdings auf chemischem Wege von Jacobj und von Gottlieb[3]) unzweifelhaft nachgewiesen worden. Ersterer injicirte einem Hunde von 6 Kilo, der durch eine vorausgegangene Abführ- und Hungerkur vorbereitet war, allmählig in die Schenkelvene eine Lösung des weinsauren Eisenoxyddoppelsalzes, enthaltend im Ganzen 14 mg Fe (= 2,4 mg pro Kilo) und liess ihn nach einer halben Stunde verbluten. Darauf wurden die Organe, darunter auch der Darm und der Darminhalt, eingeäschert und auf ihren Eisengehalt geprüft. Es fanden sich

in der Darmwand	4,75 %	des eingespritzten Eisens wieder.
im Darminhalt	1,60 %	
im Ganzen	6,35 %	

In einem zweiten Versuch erhielt ein Hund von 7,5 Kilo im Ganzen 200 mg Fe (= 26,7 mg pro Kilo) und wurde nach 1¼ Stunden entblutet. Es fanden sich

in der Darm- und Magenwand	12,7 %	des eingespritzten Eisens wieder.
im Darm- und Mageninhalt	2,4 %	
im Ganzen	15,1 %	

Durch die Darmwand waren also 1,6 % resp. 2,4 % Fe bereits ausgeschieden und eine weitaus grössere Menge war in der Ausscheidung begriffen. Die Galle enthielt dagegen nicht mehr Eisen, als normal. Aus dem Blut verschwindet das Eisen nach Jacobj in 2—3 Stunden. Die Leber enthielt 105,4 mg Fe, die Milz 9 mg, ein Theil davon ist auf Rechnung des in diesen Organen noch befindlichen Blutes zu setzen. Immerhin meint Jacobj, dass 40 % des injicirten Fe auf die Leber entfallen. Die Ausscheidung durch den

---

[1]) Quincke, Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Arch. f. Anat., Phys. u. wiss. Med. (Reichert & Du Bois). Leipzig 1866, p. 150.

[2]) Jos. Cahn, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18, 1884, p. 146.

[3]) Diese zweite Arbeit Gottlieb's erschien in der Zeitschrift für physiol. Chemie erst, als vorliegende Arbeit bereits bis zur Correctur des Abdruckes gediehen war und musste daher wie die von Kunkel fast unberücksichtigt bleiben.

Harn lässt sich bereits nach 5 Minuten beobachten; sie nimmt ab, sobald das Eisen in die Portalvene gespritzt wird. Auf Grund seiner Versuche kommt Jacobj zu folgendem Ergebniss: „Von dem in das Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10%) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle zur Ausscheidung gebracht, die Hauptmasse (gegen 50%) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2—3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist.“ Auch Gottlieb hat überzeugend nachgewiesen, dass sich die Leber mit dem Eisen stark anreichert, wenn man Eisen subcutan einführt.

Mikroskopische Untersuchungen über die Eisenablagerung in den Organen bei künstlicher Eisenzufuhr liegen hauptsächlich von Quincke, der bei Thieren eine Transfusion gleichartigen Blutes machte und in Folge der entstandenen Plethora reichlichen Zerfall rother Blutkörperchen und nachfolgende Ablagerung des aus ihnen stammenden Eisens in verschiedenen Organen beobachtete, und von Glaevecke, der Thieren Eisensalze subcutan injicirte, vor, und ich verweise auf diese grundlegenden Arbeiten. In Kürze sei darüber nur Folgendes erwähnt:

In der Leber fand Quincke[1]) bei Schwefelammoniumbehandlung mikroskopischer Schnitte die Peripherie der Leberläppchen fast immer dunkler gefärbt, als das Centrum. Innerhalb der Blutbahn fanden sich zahlreiche dunkelgrüne bis schwarze Körner von 5—10—20 μ Durchmesser, welche in farblosen oder grünlichen Massen eingeschlossen waren, die nach Quincke als weisse Blutkörperchen anzusehen sind. Niemals fanden sich die Körner in den Leberzellen selbst. Nach Glaevecke zeigte die Leber, je nach der Zeit, die nach der Injection verflossen war, ein verschiedenes Bild. In den ersten 9 Stunden waren alle Zellen diffus gefärbt und beherbergten mehr oder weniger feine Körner. Späterhin waren nur die Randpartien der Leberläppchen diffus gefärbt, ohne Körnchen zu enthalten. Diese Färbung nahm gegen Ende der Ausscheidung immer mehr und mehr ab.

In der Milz fand Quincke dieselben Körnchen, wie in der Leber, aber auch in den Pulpazellen; bei Glaevecke wurde die Milz durch die Injection nicht beeinflusst.

Die Niere ergab bei Quincke ein negatives Resultat. Glaevecke hatte, je nachdem sie in den ersten 9 Stunden nach der Injection oder später untersucht wurde, einen verschiedenen Befund zu verzeichnen: stets aber waren, wie auch schon Kobert[2]) früher angegeben hatte, die Glomeruli frei von Eisen. Die Nieren frühzeitig secirter Thiere zeigten eine bedeutend stärkere Eisenablagerung in Rinde und Mark, als die später secirter. Die Ablagerung fand sich in den gewundenen und geraden Harnkanälchen. Kobert fand übrigens unter Umständen auch in der Bowman'schen Kapsel Eisen, und zwar sowohl, wenn der Blutdruck erniedrigt war (durch die Eisenvergiftung selbst oder durch eingeleitete Chloralnarkose), als auch wenn die Niere durch eine chronische Vergiftung in einen pathologischen Zustand gebracht worden war. Den Glomerulus fand Kobert nur dann von Metall frei, wenn er spätestens 30 Minuten nach der Einspritzung die Niere dem noch ganz normalen Thiere exstirpirte.

Der Magen-Darmkanal war von Quincke nicht untersucht worden, nach Glaevecke ergab er einen negativen Befund.

---

[1]) Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **25** u. **27**, 1880, p. 580 resp. 193.

[2]) R. Kobert, Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **16**, 1883, p. 384. Vergl. St. Petersb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 9, Separatabdruck.

In einer Reihe anderer Versuche, bei denen Quincke[1]) sehr reichliche Bluttransfusionen in die Bauchhöhle gemacht hatte, ergaben sich dieselben Resultate, wie früher, nur dass in der Leber auch die Leberzellen Eisen enthielten. Ferner fand sich an den Epithelien der gewundenen Harncanälchen ebenfalls die Eisenreaction, die bei subcutaner Application gleichartigen Blutes stärker hervortrat, als an den Leberzellen.

Ueber Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten, die mit einem Zerfall rother Blutkörperchen verbunden waren, berichtet ebenfalls Quincke, ferner auch Peters[2]); meist hatten beide gleiche Befunde.

In Bezug auf die physiologischen Vorgänge, die bei der Eisenablagerung statt haben, sprechen sich sowohl Quincke als auch Peters dahin aus, dass die weissen Blutkörperchen bei der Ablagerung und dem Transport des aus zerfallenen rothen Blutkörperchen stammenden Eisens eine Hauptrolle spielen, indem sie sich mit dem Eisen beladen und dasselbe an den Ort seiner Bestimmung schleppen. Auch Kunkel[3]), der das aus Blutextravasaten stammende Eisen für Eisenoxydhydrat erklärt, betont es als eine Hauptaufgabe der Leukocyten, dass sie den Transport des Eisens besorgen.

Endlich beobachteten Minkowski und Naunyn[4]) bei Arsenwasserstoffvergiftung einen Zerfall rother Blutkörperchen und in Folge dessen eine Eisenablagerung in der Leber, die ihren Sitz theils in den von Quincke beschriebenen Leukocyten hatte, wobei in den letzteren das Eisen, wie bei Quincke, in Form rothgelber Klumpen und Körner abgelagert erschien. Zum Unterschiede davon trat bei subcutaner Injection von Eisensalzen in der Leber eine mehr diffuse Anfüllung der Zellen mit feinen, die Eisenreaction gebenden Körnchen auf.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass nach Wicklein[5]) der Eisengehalt der normalen Hundemilz sorgfältigen mikroskopischen Untersuchungen zufolge enorm schwankt, was bei Versuchen mit Eiseninjection nicht ausser Acht gelassen werden darf.

---

[1]) Quincke, Ueber perniciöse Anämie. Sammlung klin. Vorträge, herausg. von Volkmann, Nr. 100, 1876. Ferner Quincke, Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **20**, 1877, p. 1.

[2]) G. Peters, Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1883, p. 182. (Hierzu 2 Abbildungen der Eisenablagerung in der Leber.)

[3]) Kunkel, Ueber d. Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation. Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. **5**, 1881, p. 40.

[4]) O. Minkowski u. B. Naunyn, Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge bei der Leber bei demselben. Archiv für exp. Pathol. und Pharm. Bd. **21**, 1886, p. 19. (Hierzu Abbildg. v. blutkörperchenhaltigen Zellen, ferner Leberschnitten mit Eisenreaction.)

[5]) E. Wicklein, Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Virchow's Archiv. Bd. **124**, 1891, p. 1.

II. Eigene Versuche.

Bevor ich auf eine specielle Beschreibung meiner Versuche übergehe, schicke ich eine allgemeine Uebersicht über das Verfahren, dessen ich mich bediente, voraus. Die Versuche wurden jedes Mal in der Weise angestellt, dass Katzen, resp. Hunde ohne weitere Vorbereitung aufgebunden wurden, worauf ihnen Eisenlösungen in verschieden grosser Dosis langsam, mit kurzen Pausen nach je 1 ccm, in die freipräparirte Vena jugularis resp. bei Hunden auch in die Vena metatarsea injicirt wurde. Es muss bemerkt werden, dass sich als Injectionsflüssigkeit nur Lösungen organischer Eisenverbindungen brauchen lassen, da schon Quincke 1868 darauf aufmerksam gemacht hat, dass anorganische Eisenoxydsalze, ins Blut gebracht, Gerinnung hervorrufen, während Verbindungen des Eisens mit Citronen-, Wein-, Aepfelsäure, mit Soda alkalisch gemacht, diese Eigenschaft nicht haben. H. Meyer und Fr. Williams[1]) benutzten derartige schwach alcalische Lösungen zu ihren berühmten Versuchen; Jacobj benutzte zu subcutanen Injectionen eine frisch bereitete Lösung von weinsaurem Eisenoxydnatron, während in Glaevecke's Versuchen Ferrum citricum oxydatum am besten resorbirt wurde. Endlich sei hier erwähnt, dass nach Kunkel die subcutane Application von eisenhaltigen Medicamenten keine zweckmässige Form ist, da die Thiere diese Eiseninjectionen schlecht vertrügen. Ich bediente mich Anfangs einer Lösung von citronensaurem Eisenoxydnatron, die in 1 ccm 50 mg Substanz und zwar 10 mg Fe enthielt; darauf, als während einer Injection das Präparat ausgegangen war, ging ich zu einer Lösung von eigens zum Zweck wissenschaftlicher Untersuchungen von dem bekannten Pharmaceuten, Herrn Dr. Hornemann in Halle, sorgfältig dargestelltem Ferrum oxydatum saccharatum solubile über. In der Regel enthielten 3,0 der letzteren Lösung 1,0 Substanz. Die Substanz enthielt 10% Eisenoxyd; also waren 3 ccm Lösung = 1,0 Substanz = 0,1 Eisenoxyd (Fe_2O_3) = 0,07 Fe. Hierbei stellte sich die auffallende Thatsache heraus, dass bei Application des Eisens in letzterer Form die von H. Meyer und Fr. Williams[2]) für Hunde angegebene Maximaldosis von 20—50 mg pro Kilo Thier mit Leichtigkeit ertragen wurde, ja sogar um das Mehrfache überschritten werden konnte, ohne das Thier zu tödten. Die Thiere wurden theils bei vollstem Wohlsein, theils in krankem Zustande getödtet, theils starben sie von selbst nach kurzer Zeit; Letzteres war aber nur die Folge sehr grosser Dosen. Die Katzen und ein Hund wurden entblutet, bei letzterem wurde an die Entblutung noch eine Durchspülung der Unterleibsorgane nach der Zaleski'schen Methode angeschlossen. — Nach der Section wurden kleine Stücke der sorgfältig mit Wasser abgespülten Organe (also auch der Darmschleimhaut!) theils zu makroskopischer Betrachtung in Reagensgläschen mit

[1]) H. Meyer u. Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 13, 1881, p. 73.

[2]) l. c.

Schwefelammonium gethan, theils zu mikroskopischen Untersuchungen in Alkohol von steigender Concentration gebracht und in Collodium eingebettet. Darauf wurden Mikrotomschnitte von verschiedener Dicke (10—20 μ) angefertigt. Als Reagens auf Eisen diente meist Ferrocyankalium + Salzsäure, Substanzen, die in der von R. Schneider[1]) angegebenen Methode zur Verwendung kamen. Obgleich Quincke der Eisenreaction mit Schwefelammonium den Vorzug giebt und auch Kunkel diese Methode als die beste rühmt, so kann ich doch neben jener als mikrochemisches Reagens auf Eisen nach meinen Erfahrungen die Berlinerblaureaction, wie sie namentlich von Perls[2]), M. R. Schmidt[3]), Zaleski[4]), R. Schneider angewandt wurde, bedeutend mehr empfehlen. In richtiger Weise gehandhabt, hat sie so viele Vortheile dem Schwefelammonium gegenüber, dass ich sie fast ausschliesslich in Anwendung brachte. Sie giebt viel deutlichere und schärfere Bilder, als das Schwefelammonium, lässt nebenbei eine Färbung des Objects zu und kann vor allen Dingen auch zu Dauerpräparaten benutzt werden, während schon Quincke es als einen Nachtheil des Schwefelammoniums bezeichnet, dass bei seiner Verwendung weder eine Färbung der Schnitte noch eine Conservirung der Eisenreaction möglich sei. Ich liess die Objecte längere Zeit, etwa eine halbe Stunde und noch länger, in einer 1,5%igen Ferrocyankaliumlösung liegen und brachte sie darauf auf kurze Zeit in 0,45%ige Salzsäurelösung. Dabei kann die Entstehung der Reaction, namentlich bei stark eisenhaltigen Organen, wie Leber, Milz, aber auch Niere, Darmwand etc. schon mit unbewaffnetem Auge mehr oder weniger deutlich verfolgt werden. Nach gründlichem Abspülen in destillirtem Wasser kam darnach ein Theil der Objecte in Alkohol, Origanumöl, Canadabalsam, ein anderer Theil wurde vorerst einer Tinction mit Alauncarmin, welches namentlich bei schwacher Färbung die Eisenreaction deutlich hervortreten liess, unterworfen. Die Oxydverbindungen des Eisens geben bekanntlich mit Ferrocyankalium + Salzsäure eine sehr schöne, tief blaue Reaction; jedoch kann ich nicht verschweigen, dass ich an Schnitten, die längere Zeit (einige Wochen) in 70%igem Alcohol aufbewahrt waren, nicht die erwartete blaue, sondern eine bisweilen deutlich grasgrüne Reaction erhielt. Einige Male versuchte ich in solchen Fällen, da ich eine Reduction zu Oxydul vermuthete, auch noch das Ferricyankalium als Reagens, welches mit Oxyduleisen zwar auch eine blaue Färbung geben soll, bei mir aber in den genannten Präparaten ebenfalls immer nur eine grüne Färbung hervorrief. Die übrigen in der Literatur für mikro-

---

[1]) Rob. Schneider, Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abh. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888. Berlin 1888. Derselbe, Neue histol. Untersuchungen über die Eisenaufnahme des Proteus. Sitzungsber. d. Kgl. Preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin. Bd. **86**, 1890, Sitzung vom 17. Juli. — Beide Arbeiten mit vortrefflichen Abbildungen in Farben.

[2]) Journal f. pract. Chemie. Bd. **105**, 1868, p. 281.

[3]) M. R. Schmidt, Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen u. autochthonen Pigmente u. deren Stellung zum sogen. Hämosiderin. Virchow's Archiv. Bd. **115**, p. 397.

[4]) St. Zaleski, Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlh. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Separatabdruck.

chemische Zwecke angegebenen Eisenreagentien, wie Rhodankalium + Salzsäure, Tannin + Salzsäure, Salicylsäure, kommen, wie Zaleski und R. Schneider hervorheben, ihrer verschiedenen Nachtheile wegen so gut wie gar nicht in Betracht.

In der oben angegebenen Weise wurden des Vergleiches wegen natürlich auch Präparate von normalen Katzen und Hunden angefertigt. Das Mikroskop, dessen ich mich bediente, stammte von Zeiss in Jena. Unter „schwacher Vergrösserung" ist in Folgendem Oc. 3, Obj. A (= 70fache Vergr.), unter „starker Vergrösserung" Oc. 3, Obj. D resp. E (= 325fache resp. 535fache Vergr.) zu verstehen. Ich möchte schliesslich noch ausdrücklich betonen, dass stets, namentlich bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate, stählerne Instrumente nach Möglichkeit vermieden wurden und überhaupt die peinlichste Sorgfalt und Sauberkeit beobachtet wurde. Die drei dieser Arbeit beigegebenen Tafeln stammen, was die mikroskopischen Abbildungen anlangt, von mir selbst, während die makroskopischen mir von meinem Commilitonen Brehm unter meiner Aufsicht gezeichnet wurden. Für die Naturtreue derselben stehe ich durchaus ein.

Somit können wir zu den eigentlichen Versuchen übergehen, und zwar werde ich erst den Befund bei den unvergifteten und dann den bei den vergifteten Thieren schildern.

A. Normale Thiere.

Katze. Eine Katze wird durch ein Krampfgift (Hyaenanchin) binnen weniger Minuten getödtet und ohne Entblutung frisch secirt. Von dem ganzen, durchaus normalen Darmtractus werden in einer Entfernung von je 10 cm kleine Stückchen von etwa 1 cm Länge herausgeschnitten und in eine frisch bereitete Lösung von Schwefelammonium gelegt. In gleicher Weise werden auch Stückchen der Leber, Niere, Milz und des Magens behandelt. Die Organe nehmen darnach eine hellgrünliche Verfärbung an, die an Leber und Milz etwas intensiver auftritt. Der Darmtractus zeigt nur in einer gewissen Schicht einen hellgrünlichen Farbenton und hat sich im Uebrigen gar nicht verändert, namentlich nicht in der Schleimhaut.

Mikroskopische Schnitte werden von im Institute befindlichen, bereits in Collodium eingebetteten Präparaten einer andern Katze angefertigt und in der angegebenen Weise mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelt. Die Untersuchung ergiebt folgenden Befund:

Leber. Bei schwacher Vergrösserung keine Besonderheiten wahrzunehmen, bei starker ist an ganz vereinzelten Stellen eine schwache diffuse Blaufärbung einzelner Partien der Leberzellen zu erkennen. Gleichzeitig treten über den ganzen Schnitt zerstreut kleine, eben sichtbare blaue Punkte auf, die theils vereinzelt stehen, theils in kleinen Gruppen angeordnet sind und nirgends eine bestimmte Localisation erkennen lassen. Ungefärbte Präparate geben ein deutlicheres Bild als gefärbte.

Niere, Darmtractus, Magen. Auch über diese Organe lässt sich an mikroskopischen Schnitten über den Eisengehalt nichts Charakteristisches sagen. Dieselben blauen Punkte oder Körner, wie sie die Leber aufwies, konnten auch hier in sehr spärlicher Vertheilung gefunden werden.

An der Milz und den Lymphdrüsen konnte ich an den wenigen Schnitten, die ich untersuchte, keine Eisenreaction mit Sicherheit nachweisen.

Es liess sich also im Allgemeinen constatiren, dass die mikrochemische Eisenreaction an normalen Organen von Katzen nur recht spärlich auftritt, so dass man sie bei schwacher Vergrösserung leicht ganz übersehen kann.

Hund. Ein normaler Hund von 3200 g Gewicht, 6 Monate alt, wird behufs anderer Untersuchungen durch ein Herzgift (Muavin) acut getödtet und ohne Entblutung frisch secirt. Theile von Darm, Magen, Leber, Niere, Milz werden theils, wie bei der Katze, in Schwefelammonium, theils zu mikroskopischer Untersuchung in Alkohol gebracht. Der Befund an den makroskopischen Präparaten deckt sich mit dem bei der Katze angeführten.

Auch die mikroskopischen Schnitte boten im Allgemeinen bezüglich ihrer Eisenreaction keine Verschiedenheiten im Vergleich mit der normaler Katze dar. Nur in der Milz war an einzelnen Partien der Milzpulpa bei schwacher Vergrösserung eine diffuse Bläuung erkennbar; solche Stellen waren scheinbar ganz regellos über die ganze Milz verstreut. Stärkere Vergrösserungen ergaben auch die erwähnten blauen Eisenkörnchen. Die Malpighischen Körperchen sind frei von Eisen. An einer Stelle fand sich im Bereich eines Blutgefässes eine massenhafte Ansammlung intensiv blau gefärbter rundlicher Gebilde, die den später zu beschreibenden, die Berlinerblaureaction gebenden Leukocyten der pathologischen Präparate glichen. Ich komme auf die Deutung dieses Befundes später zurück.

Am Dünndarm wäre noch zu erwähnen, dass besonders an den lymphatischen Apparaten desselben hier und da Eisen in Form blauer Punkte in etwas reichlicherer Menge nachweisbar war, aber keineswegs etwa überall.

Es liessen sich also weder bei der Katze noch beim Hunde im unvergifteten Zustande Organe finden, welche durchweg bei makroskopischer oder mikroskopischer Untersuchung auffallende Eisenreaction zeigten.

B. Mit Eisen vergiftete Thiere.

Versuch I. Katze. 6. II. 9 h. 45 m. Eine Katze von 3500 g wird aufgespannt und ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene linke V. jugularis langsam innerhalb 9 Minuten vermittelst einer Pravaz'schen Spritze eine citronensaure Eisenoxydnatronlösung, enthaltend im Ganzen 90 mg Fe d. h. **26 mg Fe pro Kilo** injicirt. In dem während der Injection gelassenen Harn weder mit Essigsäure + Ferrocyankalium resp. Ferricyankalium, noch mit Schwefelammonium Eisen direct nachzuweisen. Nach dem Losbinden verhält sich die Katze vollkommen normal, und auch am Nachmittage sind keine Veränderungen in ihrem Befinden wahrzunehmen. Harn hat sie während dieser Zeit nicht gelassen.

4 h. 20 m. Die Katze wird bei vollstem Wohlsein durch Entbluten aus der V. jugularis und A. carotis getödtet. Die dabei gewonnene Blutmenge beträgt etwa 80 ccm; beim Defibriniren keine Abnormitäten in Bezug auf die Fibringerinnung. Beim Stehen senken sich die Blutkörperchen des defibrinirten Blutes ganz so, wie es bei Katzen gewöhnlich der Fall ist, ab, so dass etwa 50% Serum gewonnen werden. Dieses Serum ist nur spurweise durch einige beim Schlagen des Blutes aufgelöste rothe Blutkörperchen geröthet. Mit Schwefelammonium versetzt liefert es keinen Niederschlag, selbst nicht beim Stehen, sondern nur eine schwache Grünfärbung. Die Blutkörperchen haben die normale Gestalt und Farbe.

Bei der Section finden sich in der Harnblase ca. 18 ccm Harn von etwas dunklerer Farbe, als normal, und ohne Bodensatz. Mit 3 ccm Schwefelammonium versetzt bildet derselbe einen so reichlichen Niederschlag von intensiv schwarzer Farbe, dass sich nach 12stündigem Stehen kaum eine 1 cm hohe Schicht Flüssigkeit von gelblich grüner Farbe über dem schwarzen Pulver im Reagensglase abgesetzt hat.

Die Organe der Brusthöhle zeigen nicht die geringste Abnormität, nur sind sie der Entblutung entsprechend auffallend blass. Die Organe der Unterleibshöhle sind gleichfalls ganz normal. Kleine Stücke der Organe (Magen und Darm, Milz, Niere, Leber) werden in der früher angegebenen Weise theils zu makroskopischer Betrachtung in Reagirgläschen mit Schwefelammonium gethan, theils behufs mikroskopischer Untersuchung in Alcohol aufbewahrt.

Nach mehrstündigem Stehen bieten die makroskopischen Präparate im Vergleich zu denen der normalen Katze auffallende Verschiedenheiten dar, indem die Darmstücke sämmtlich eine auffallend intensivere Grünfärbung zeigen, als die normalen; besonders deutlich aber ist die Differenz bei Niere und Leber, die

schwarzgrün erscheinen. Im Darmcanal aufgefundene Band- und Spulwürmer werden ebenfalls mit Schwefelammonium übergossen, wobei erstere sich nicht verändern, letztere dagegen in ihrer Längsmitte dunkelgrüne Streifen aufweisen.

Die mikroskopischen Präparate[1]) zeigen folgende Veränderungen an den Organen.

Leber. Bei schwacher Vergrösserung fällt eine diffuse Blaufärbung der Leber auf, und auch die starke Vergrösserung lässt eine diffuse Bläuung eines grossen Theils der Leberzellen erkennen; jedoch lassen sich in letzterem Falle auch die mehrfach beschriebenen, scharf abgegrenzten blauen Punkte auffinden. Hier und da heben sich innerhalb der Blutbahn Zellen von intensiverer Färbung ab, die offenbar mit den von Quincke beschriebenen eisenhaltigen weissen Blutkörperchen identisch sind. Es ist mir endlich gelungen, auf allen Schnitten massenhafte capilläre Hämorrhagien aufzufinden.

Niere. Die Glomeruli ohne Veränderung, Eisenreaction nur im Lumen der geraden und gewundenen Canäle, wo sie sich aus kleinen, dicht stehenden blauen Punkten zusammensetzt, die in ihrer Gesammtheit förmlich den Anschein langer blauer Würste haben. Auch hier wurden punkt- und strichförmige Hämorrhagien in keinem Schnitt vermisst.

Milz. Ein Theil der Pulpazellen zeigt eine diffuse blaue Verfärbung, die sonst nichts Auffälliges an sich hat; die Malpighi'schen Körperchen sind immer fast ganz frei und weisen nur sehr vereinzelt blau gefärbte Zellen auf. Hämorrhagien in der Milz ebenfalls in grösserer Anzahl zu sehen.

Magen. Die blauen Punkte sind über alle Schichten der Magenwand zerstreut, in der Drüsenschicht aber besonders zahlreich; eine besondere Localisation dieser Punkte nicht nachzuweisen. Sie sind weder hier, noch im übrigen Verdauungstractus in bedeutenderer Menge vertreten, immerhin aber weit häufiger, als an den normalen Präparaten. An einzelnen Stellen erscheinen namentlich an ungefärbten Präparaten einzelne Gruppen der Magendrüsen in ihrem Fundustheil diffus blau gefärbt, schliessen daneben aber auch die genannten blauen Körnchen ein, deren Sitz in den Zellen besonders an solchen Stellen mit grosser Deutlichkeit wahrzunehmen ist. Hämorrhagien habe ich in den wenigen untersuchten Schnitten nicht finden können.

Darm. Hier nichts besonders Charakteristisches zu sehen; häufig tritt die Eisenreaction nur sehr spärlich, kaum mehr als normal, auf. Auch hier sind die blauen Körnchen über das ganze Präparat zerstreut. Keine Hämorrhagien.

Versuch 2. Katze. 7. II. 4 h. Nachm. Eine Katze von ca. 3000 g erhält durch die rechte V. jugularis 9,1 ccm derselben Lösung, wie im ersten Versuch, im Ganzen also 91 mg Fe, d. h. **30 mg Fe pro Kilo.** Sie lässt während der Injection reichlichen Harn.

9. II. 3 h. 30 m. Die Katze wird, nachdem sie seit der Injection nicht die geringsten Vergiftungserscheinungen gezeigt hat, bei vollstem Wohlsein entblutet. Der intra vitam gelassene Harn (115 ccm) zeigt auf Zusatz von Schwefelammonium intensive Schwarzfärbung. In der Blase bei der Section 45 ccm gelblichen Harnes, der mit Schwefelammonium keine Eisenreaction giebt und auch nach genauer chemischer Analyse nicht mehr Eisen als normal, ergiebt. Die Niere hochgradig verfettet (bei Katzen bekanntlich eine normale Erscheinung), zeigt einige Einziehungen, sonst normal; ebenso sind auch die übrigen Organe (Lunge, Herz, Milz, Leber) anscheinend ganz normal. Sie werden ebenso wie beim ersten Versuch behandelt; die makroskopischen Präparate zeigen bei Einwirkung von Schwefelammonium dieselbe Schwarzgrünfärbung der Niere und Leber wie bei Eisen-Katze I. Das Blutserum ist, nachdem sich die Blutkörperchen abgesetzt haben, vollständig farblos, Schwefelammonium erzeugt in ihm keine Reaction.

Betreffs der mikroskopischen Präparate lässt sich Folgendes sagen:

Leber. Sie weist die Eisenreaction in Form der blauen Körnchen auf, die nicht sehr zahlreich sind, immerhin aber in grösserer Anzahl auftreten, als normal. Eine diffuse Blaufärbung nicht vorhanden. Hämorrhagien nicht zu finden.

Niere. Massenhafte blaue Körnchen zerstreut über das ganze Präparat; die Glomeruli sind nicht betroffen. Der ganze Befund zeigt nicht ein so charak-

---

[1]) Die Beschreibung der mikroskopischen Befunde bezieht sich immer auf bereits mit dem Eisenreagens behandelte Schnitte.

teristisches Bild wie bei Eisen-Katze I. Mehrere Stellen, in denen vielleicht Hämorrhagien stattgefunden haben, ergeben eine starke Eisenreaction.

Milz. Ausser reichlichen Eisenkörnchen finden sich auch hier, wie bei Eisen-Katze I, diffus bläulich gefärbte Stellen, die aber hier nicht so deutlich von dem übrigen Gewebe sich abheben wie dort. Die Malpighi'schen Körperchen sind frei. Hämorrhagien konnte ich nicht entdecken.

Magen. Dieselben Eisenkörnchen über die ganze Fläche und alle Schichten der Wand zerstreut. An einzelnen Stellen erscheint wiederum der Drüsengrund diffus blau gefärbt und erweckt den Anschein, als ob hier eine besonders starke Ausscheidung Statt hätte.

Dünndarm, Processus vermiformis, Dickdarm. Eisenkörner in derselben regellosen Vertheilung wie an anderen Organen; keine Besonderheiten. Die Eisenreaction immer stärker und häufiger als an normalen Präparaten. An vereinzelten Stellen des Proc. verm. lässt sich bei Benutzung der Schraube des Mikroskops mit grosser Deutlichkeit zeigen, wie die Körner an die Drüsenzellen gebunden sind, auch im Dickdarm finden sich solche Stellen. Hämorrhagien konnten an den wenigen untersuchten Schnitten nicht nachgewiesen werden.

Versuch 3. Katze. 11. II. 11 h. Eine Katze von ca. 1900 g erhält 6 ccm einer Lösung von Ferrum oxydatum saccharatum solubile = 210 mg Fe in die V. jugularis, **pro Kilo also 110 mg Fe.** Gleich nach der Injection ist die Katze noch anscheinend normal, wird jedoch nach ca. 15 Minuten somnolent und legt sich auf die Seite, welcher Zustand sich langsam so weit steigert, dass die in normaler Weise fortdauernden Herz- und Respirationsbewegungen die einzigen Lebensäusserungen sind. Die Hinterbeine sind paretisch, die Vorderbeine können aber noch gebraucht werden. Puls 184, Resp. 104 in der Minute.

3 h. 40 m. Das Thier wird aufgespannt, um entblutet zu werden. Der während dessen spärlich gelassene Harn färbt sich auf Zusatz von Schwefelammonium etwas grün. Nachdem die Entblutung eben begonnen hat, tritt der Tod ein, so dass nur ein kleiner Theil Blut gewonnen werden konnte. Darauf sofortige Section. Magen ganz blass, Darmschleimhaut mässig injicirt. In den unteren Lungenlappen beiderseits ein beginnendes Oedem. In der Galle mit Schwefelammonium keine Eisenreaction, im Blutserum dagegen eine schwarzgrüne Färbung. Die makroskopischen Präparate geben mit Schwefelammonium, wie bei den vorigen 2 Thieren, intensive Eisenreaction, d. h. Grünschwarzfärbung der Leber und Niere.

Mikroskopischer Befund:

Leber. Sehr starke Erweiterung der Capillaren; hier und da Hämorrhagien. In den Leberzellen selbst nur an ganz seltenen Stellen Eisenkörnchen, dagegen bietet sich an den Capillaren ein überaus auffallender Befund. Diese sind nämlich vollgepfropft mit einer Unzahl schwarzblauer Klumpen, die zweifellos als die Quincke'schen Leukocyten aufzufassen sind, in denen sich das Eisen abgelagert hat. Die Peripherie der Läppchen fand sich entsprechend den Angaben von Quincke und Glaevecke auch bei meinen Versuchen deutlich stärker afficirt. Das Ganze gewährt namentlich bei schwächerer Vergrösserung (70facher) ein höchst überraschendes Bild: von der V. centralis laufen die mit dicht gedrängt stehenden, blau gefärbten Leukocyten erfüllten Capillaren in zierlichen Radien nach der Peripherie, wo die blauen Klumpen sich immer näher aneinanderdrängen, und dabei wiederholt sich diese eigenthümliche Anordnung an jedem Läppchen mit derselben Regelmässigkeit und Deutlichkeit. Neben den Leukocyten erscheinen bei stärkerer Vergrösserung auch zahlreiche Körnchen von bald grösserem, bald geringerem Durchmesser; sie sind aber bedeutend kleiner als die Leukocyten.

Niere. Verstreute Körnchen im ganzen Präparat; kein charakteristischer Befund, jedenfalls keine so deutliche Anordnung des Eisens im Bereich der Canäle wie bei Eisen-Katze I. Hämorrhagien waren nicht zu entdecken, doch fühle ich mich nach Analogie mit den anderen Versuchen berechtigt, anzunehmen, dass bei Untersuchung zahlreicherer Schnitte, als es mir möglich war, sich doch wohl einige gefunden hätten.

Milz. Diffuse Blaufärbung an einer grossen Anzahl von Pulpazellen, auch massenhafte mit Eisen beladene Leukocyten. Letztere sind diffus blau gefärbt, enthalten aber daneben auch blauschwarze Klumpen, die sich von dem sie umgebenden, heller gefärbten Protoplasma deutlich unterscheiden. Hämorrhagien auch hier in ungeheurer Menge.

Der Magen-Darmtractus zeigte gegenüber den früheren Eisen-Katzen keine Besonderheiten, nur dass im Magen und Dickdarm sich Hämorrhagien fanden, die in der Submucosa ihren Sitz hatten und meist schon für das unbewaffnete Auge sichtbar waren. In ihnen hatte sich der Blutfarbstoff zum Theil schon zersetzt und gab dann auch Eisenreaction, die sich aus ähnlichen Körnchen, wie sie sonst gefunden werden, zusammensetzte, aber im Allgemeinen doch einen andern Eindruck machte. Endlich muss noch angeführt werden, dass in den lymphatischen Apparten des Proc. vermif., der sich auch durch eine stärkere Anhäufung der Eisenkörnchen auszeichnete, an einigen Orten dieselben eisenführenden Leukocyten wie in der Leber nachweisbar waren.

Versuch 4. Hund. 8. II. 4 h. 30 m. Ein Hund von 16,500 g erhält in die linke V. metatarsea 12 ccm einer Lösung von citronensaurem Eisenoxydnatron, enthaltend 120 mg Fe, und gleich darauf 10 ccm einer Zuckereisenlösung, enthaltend 233 mg Fe.

11. II. 10 h. Da gar keine Vergiftungserscheinungen eingetreten sind, bekommt der Hund in die andere V. metatarsea wieder 15 ccm und nach wenigen Minuten noch weitere 15 ccm der Zuckereisenlösung. Beide zusammen enthalten 700 mg Fe.

12. II. 11 h. Der Hund erhält bei vollstem Wohlsein in die linke V. jugularis wiederum 30 ccm der letztgenannten Lösung, enthaltend 700 mg Fe.

13. II. 10 h. Da in dem Befinden des Thieres noch immer nicht die mindesten Veränderungen eingetreten sind, erhält es noch 60 ccm der Lösung, enthaltend 1400 mg Fe. Die Injection wird innerhalb 40 Minuten vollendet. Im Ganzen erhielt das Thier binnen 6 Tagen 3153 mg Fe, d. h. **191 mg Fe pro Kilo.** Darnach sollen nach Aussage des Dieners um 2 h. Nachmittags die ersten lähmungsartigen Vergiftungserscheinungen aufgetreten sein, die leider nicht zu meiner Beobachtung gelangten. Der Tod trat um 4 h. ein. Section um 4 h. 30 m.

Blut dunkel, theerartig, gerinnt schwer. Die Harnblase enthält wenige Tropfen eines intensiv blutigen Harns, ihre Schleimhaut an vielen Stellen intensiv geröthet, ja schwarzroth. Nieren in Rinde und Mark auffallend dunkel, die Oberfläche mit kleinen Blutaustritten besetzt, Milz gross, blauschwarz. Darm etwas dunkler, als normal, Dickdarmschleimhaut durchweg geröthet, namentlich auf der Höhe der Falten, Dünndarm von oben bis unten geröthet. Je mehr man sich dem Magen nähert, desto auffallender ist die braungrüne Verfärbung der Darmschleimhaut. Magen mit Speisen stark gefüllt, daher geröthet. Eine eigentliche Darmentzündung nicht zu constatiren. In der Lunge ausgesprochenes Oedem. Linkes Herz stark contrahirt, rechtes Herz schlaff. Leber dunkler als normal.

In der Galle mit Schwefelammonium keine Eisenreaction, das Blutserum dagegen färbt sich grün.

Nach der Behandlung mit Schwefelammonium zeigen die makroskopischen Präparate folgende Veränderungen: Leber und Milz fast schwarz; Niere grün, besäet mit schwarzen Punkten; Darmtractus durchweg von diffus dunkelgrüner Farbe, der Sitz der Farbenveränderung hauptsächlich in der Mucosa; Herz bräunlich-grün; Lunge grün-schwarz; Harnblase grün, die Schleimhautoberfläche hier und da schwarz verfärbt.

Mikroskopischer Befund (hierzu Tafel II):

Leber. Die Leber repräsentirt im Allgemeinen dasselbe Bild wie bei der Eisen-Katze von Versuch III, nur dass alle Veränderungen im vorliegenden Falle viel deutlicher und schärfer ausgeprägt sind. Demgemäss enthalten die Capillaren eine grössere Menge Leukocyten und besonders auch feine Eisenkörnchen, und die Blaufärbung ist eine bedeutend intensivere; auch heben sich die Leberzellen an gefärbten Schnitten besser ab als an Katzenlebern, da letztere meist stark verfettet zu sein pflegen. Die Peripherie der Läppchen ist wiederum stärker befallen als das Centrum; die Capillaren sind deutlich erweitert, und die in ihnen stecken gebliebenen Leukocyten sind oft in Gruppen zusammengeballt. In Tafel II habe ich in der oberen Figur halbschematisch das Verhalten der Leberläppchen bei schwacher Vergrösserung (Ocular 3, Objectiv A Zeiss) und in der unteren Figur bei starker Vergrösserung (Oc. 3, Obj. D; Zeichenprisma) das Aussehen der Peripherie der Läppchen möglichst naturgetreu wiederzugeben versucht. Die blauen Körnchen und Klumpen sitzen, wie man sieht, im interacinösen Bindegewebe, während die Leberzellen selbst neben eigenthümlichen gelb gefärbten Schollen und Körnchen, die auch sonst in der Leber immer zu finden sind, nur wenig

Eisenkörnchen enthalten. An manchen Stellen lässt sich beobachten, wie diese eisenführenden Leukocyten sich innig den Leberzellen anlegen und mit Gruppen von Eisenkörnchen, die dann in den Leberzellen selbst ihren Sitz haben, in Berührung treten (cf. Bild); man kann sich hierbei nicht des Eindrucks erwehren, als ob hier eine besondere Art von Beziehung zwischen den Leukocyten und Leberzellen stattfinde. Hämorrhagien waren reichlich vorhanden.

Niere. In den stark erweiterten Capillaren unzählige Eisen-Leukocyten. Oft enthalten sie so viel Eisen, dass sie den Eindruck eines mit blauem Farbstoff injicirten Netzes machen. Auch die Glomeruli sind afficirt und ihre Gefässknäuel erfüllt von feinen Eisenkörnchen und deutlich erkennbaren Leukocyten; die Glomeruluskapsel ist meist frei von Eisen. Grössere und kleinere Hämorrhagien zahlreich vorhanden.

Milz. Bei Alauncarminpräparaten schillert die Milz in allen Farben. Die Pulpa besteht fast nur aus hellblauen Zellen und wird durchzogen von eisenfreien gelben Bindegewebsbalken. Die Gefässwände haben sich diffus grün gefärbt, während die Malpighi'schen Körperchen kein Eisen enthalten und als rothe Inseln leicht kenntlich sind. Ferner finden sich in grosser Menge schwarzblaue Leukocyten und die durch ihre goldgelbe Farbe sich auszeichnenden Hämorrhagien. Endlich lenken in der Milz eigenthümliche, in erheblicher Anzahl vertretene, schwarzblaue Gebilde von bald kreisrunder, bald ovaler Gestalt die Aufmerksamkeit auf sich. Sie setzen sich anscheinend aus Leukocyten zusammen, sind sehr viel kleiner als die Malpighi'schen Körperchen und liegen bald in dem Pulpagewebe der Milz, bald in der Nähe der Bindegewebsbalken. Immer sind ihre Contouren deutlich und auch Längsschnitte lassen Anfang und Ende der Gebilde gut erkennen. Sie sind fast stets von einem sichelförmigen Hohlraum umgeben, doch hängen sie ebenso regelmässig an einer Stelle noch mit dem umgebenden Gewebe zusammen. In ihrer Mitte lässt sich fast ausnahmslos eine etwas hellere Stelle auffinden, die einem Lumen ähnlich sieht. Ich werde bei der Deutung der Resultate auf diese hochinteressanten Gebilde noch zu sprechen kommen.

Magen-Darmtractus. Die Blutgefässe enthalten hier, wie überall, eine grosse Anzahl Leukocyten und Körnchen. In den Epithelzellen der Zotten und Drüsen nur an äusserst seltenen Stellen Eisenkörnchen zu entdecken; im Allgemeinen sind sie, wie auch das Lumen der Drüsen, frei von Eisen, wohl aber findet sich letzteres in Form feiner Körnchen in dem bindegewebigen Gerüst der Mucosa. Hämorrhagien habe ich an einzelnen Stellen des Magens, des unteren Dünndarms und des Processus vermiformis in der Submucosa gefunden, im Dünndarm auch in der Mucosa selbst.

Lunge, Herz, Harnblase bieten keine Besonderheiten dar; die Blutgefässe enthalten reichlich Eisen.

Versuch 5. Hund. (Hierzu Tafel I und III.) 19. II. 10 h. 30 m. Ein alter Hund von 13,300 g erhält in die linke V. metatarsea 5 ccm einer Zuckereisenlösung mit im Ganzen 127,5 mg Fe.

20. II. 10 h. 15 m. Er erhält weitere 15,6 ccm = 397,8 mg Fe in die rechte V. metatarsea innerhalb 10 Minuten.

22. II. 10 h. 25 m. Der Hund erhält bei vollstem Wohlsein innerhalb 10 Minuten 20 ccm derselben Lösung = 510 mg Fe; vor der Injection lässt er reichlichen Harn, 5 Minuten nach derselben ebenfalls. Kurz nach der Injection Erbrechen.

In der ersten Portion Harn war mit Schwefelammonium keine Reaction zu erzielen, in der zweiten dagegen trat nach einiger Zeit Grünfärbung ein.

25. II. 10 h. 15 m. Der Hund erhält bei vollstem Wohlbefinden innerhalb 15 Minuten 20 ccm der Lösung = 510 mg Fe.

In den 4 Injectionen waren im Ganzen 1545 mg Fe, resp. **116 mg Fe pro Kilo** injicirt worden.

27. II. Das Thier ist nicht mehr so munter wie bisher; die Glieder sind von einer eigenthümlichen Steifigkeit befallen, was namentlich an den hinteren Extremitäten besonders auffällt. Vom Nachmittage ab frisst es nichts mehr.

28. II. 10 h. Der Hund macht einen schwer kranken Eindruck. Die Steifigkeit an den Extremitäten hat so zugenommen, dass er nicht mehr gehen kann. Entblutung aus der Carotis. Darnach werden die A. und V. iliacae unterbunden, eine Canüle in die Aorta thoracica eingeführt und vermittelst einer Spritze 9,5 l einer Flüssigkeit, die 0,75% Kochsalz und 2,5% Rohrzucker in Aq. dest. gelöst

enthält, langsam durch die Organe des Unterleibes getrieben, bis schliesslich eine nahezu farblose Flüssigkeit aus der Vena cava inf. abfliesst. Die Organe werden sorgfältig mit Wasser abgespült; sie sind ganz blass; nirgends findet sich Oedem. In der Niere an den Papillen hier und da Hämorrhagien. Der Dickdarm zeigt von der Ileocoecalklappe ab eine schiefer-graue bis schwärzlich-grüne Verfärbung, die zum Anus hin immer intensiver wird. Diese Verfärbung hat ihren Sitz nur an den Falten; die Thäler haben einen bedeutend helleren Farbenton; dadurch wird ein gestreiftes Aussehen hervorgerufen. Die beschriebene Veränderung grenzt mit der Ileocoecalklappe scharf ab. Am Proc. vermif. und Coecum und an den unteren Theilen des Dünndarms hat der Darm eine gleichmässig hellgelbe Farbe; Abnormitäten sind nicht wahrzunehmen. — 100 cm oberhalb der Ileocoecalklappe macht sich wiederum eine Verfärbung bemerkbar, die nach oben zu schnell an Intensität zunimmt und dann sich gleichbleibend über eine Strecke von 130 cm sich hinzieht. Der Farbenton ist ein schmutzig grün-brauner. Querverlaufende Streifen von dunklerer Farbe treten auch hier hervor, heben sich aber nicht so deutlich ab wie am Dickdarm. Das oberste Ende des Dünndarms in einer Ausdehnung von ca. 100 cm ist wiederum ungefärbt. Der Magen blass, bietet nichts Auffälliges dar.

Schwefelammonium bringt an den Organen folgende Veränderungen hervor, die uns in Tafel I neben den entsprechenden Veränderungen derselben Organe eines unvergifteten, mit B bezeichneten Hundes vorgeführt werden.

Leber, Niere, Milz färben sich bei unserem vergifteten Hunde A intensiv grünschwarz, namentlich Leber und Milz; die Niere ist besäet mit kleinen schwarzen Punkten (die Glomeruli) und Strichen. Lunge und Herz anscheinend unverändert, mesenteriale Lymphdrüsen blauschwarz. Pancreas färbt sich erst nach längerer Zeit bläulich, ebenso eine dünne Schicht der Harnblasenschleimhaut. Am Darmtractus (incl. Proc. verm.) färbt sich die Mucosa überall gleichmässig schwarzgrün, die bei der Section ungefärbten Dünndarmpartien geben diese Färbung viel später als die schon ursprünglich gefärbten; Muscularis und Serosa bleiben durchweg weiss. Am Magen ist die Reaction schwächer als am Darm; der Pylorustheil erscheint weniger afficirt als der Fundus.

Der kurz vor dem Tode entleerte Harn, ferner die Galle und das Blutserum geben mit Schwefelammonium keine Reaction. Die Durchspülung war so gut gelungen, dass in der Leber beim Schaben derselben und Schütteln des Breies mit Wasser direct kein Hämoglobin mehr nachzuweisen war. Die Flüssigkeit, in der die makroskopischen Präparate der Leber, Niere und Milz aufbewahrt werden (Schwefelammonium-haltiger Alcohol [1]), färbt sich jedoch nach einigen Tagen nichtsdestoweniger durch Blutfarbstoff deutlich roth. Dies Verhalten widerspricht aber keineswegs der Angabe, dass die Organe bis zum Verschwinden des Hämoglobins ausgespült waren, es muss vielmehr auf durch das Schwefelammonium den Organen entzogenes, in unlöslicher Form aufgespeichertes Hämoglobin bezogen werden. Ich verweise betreffs dieser Substanz auf einen von Prof. Kobert [2]) im März a. c. in der hiesigen Naturforschergesellschaft gehaltenen Vortrag.

Mikroskopischer Befund:

Leber. In Bezug auf die Leber liesse sich im Allgemeinen dasselbe sagen wie beim vorigen Hunde. Die Eisen-Leukocyten sind allerdings nicht so zahlreich, zeigen aber dieselbe Anordnung und Vertheilung. Feine Eisenkörnchen finden sich sehr reichlich in den Capillaren, aber auch in den Leberzellen. Hämorrhagien waren nicht zu entdecken.

Niere. Die Niere enthält keine Leukocyten und das Eisen findet sich nur in Form feiner Körnchen. Hauptsächlich sind die Glomeruli befallen, die, wie beim vorigen Versuche, dicht erfüllt sind mit den genannten Körnchen. Sonst haftet das Eisen meist den Wandungen der Capillarschlingen an; an vereinzelten Stellen sitzt es noch in Gestalt blauer, aus feinen Punkten bestehender Schläuche in den Canälen. Hämorrhagien habe ich mehrfach gefunden.

Milz. Die Malpighi'schen Körperchen auch hier frei von Eisen. Die bereits oben beschriebenen sonderbaren Gebilde fallen hier gleichfalls ganz besonders

---

[1]) Es empfiehlt sich, dem Schwefelammonium 50% Alcohol zuzusetzen, da dadurch eine sonst unausbleibliche starke Quellung der Organe vermieden wird.

[2]) Kobert, Ueber ein neues Parhämoglobin. Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft, Jahrg. 1891, p. 446—457.

auf; sie sind hier etwas heller und lassen ihr Lumen deutlicher erkennen. Im Uebrigen derselbe Befund wie bei dem Hund von Versuch 4.

Pancreas. Die Eisenkörnchen liegen zerstreut im Gewebe; eine bestimmte Localisation derselben nicht wahrzunehmen. Keine Leukocyten.

Magen-Darmtractus. Zahlreiche Eisenkörnchen ohne charakteristische Vertheilung. Niemals habe ich sie mit Sicherheit in den Epithelzellen oder im Lumen der Drüsen nachweisen können. Meist sitzen sie in dem Stützgewebe zwischen den Drüsen und in den Zotten. Der Magen enthielt am wenigsten Eisen, der Dickdarm am meisten; Leukocyten nirgends zu finden. Hämorrhagien nur in der Mucosa des Dickdarms und auch hier recht spärlich.

Die Organe des letzten Hundes wurden auch mit Ferricyankalium + Salzsäure behandelt, doch trat niemals eine Reaction ein; nur in der Leber schienen sich die ursprünglich durch das Eisen goldgelb gefärbten Leukocyten sowie die Eisenkörnchen in den Leberzellen etwas grünlich zu verfärben, doch ist der Unterschied kein sehr deutlicher.

III. Deutung der Ergebnisse der Versuche.

Wenn wir nun an der Hand obiger Versuche die makroskopischen und mikroskopischen Befunde an den verschiedenen Organen einheitlich zusammenfassen und einer kritischen Betrachtung unterwerfen, so gelangen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Leber. Bei der Frage nach dem Verbleib des Eisens im Organismus kommt der Leber offenbar die Hauptrolle zu. Auch durch unsere Versuche kann als bestätigt angesehen werden, dass aus Eisenlösungen, die direct in ein Blutgefäss injicirt werden, bereits nach kurzer Zeit ein grosser Theil des Metalls in der Leber niedergeschlagen wird, und zwar wächst die Ablagerung proportional der Menge des zugeführten Eisens. Bei Application geeigneter Eisenverbindungen, von denen sich das Ferrum oxydatum saccharatum solubile am meisten empfiehlt, kann sie enorme Dimensionen annehmen, so dass eine durch grosse Eisendosen vergiftete Leber schon makroskopisch bei Schwefelammonium-Zusatz durch ihre intensiv schwarze Eisenreaction sich auszeichnet. Ueber die näheren Vorgänge, die sich in der Leber bei der Eisenablagerung abspielen, giebt das Mikroskop Aufschluss. Wie schon Glaevecke hervorhebt, ist das Bild ein verschiedenes, je nachdem das Thier kürzere oder längere Zeit nach der Injection gelebt hat. In den ersten Stunden nach der Vergiftung (Versuch I) sind die Leberzellen diffus blau gefärbt, immer in bedeutend stärkerem Masse, als normal; daraus geht hervor, dass in der Leber nach künstlicher Eisenzufuhr die Leberzellen selbst sofort das im Blute circulirende Eisen an sich reissen. In einem weiteren Stadium, jedenfalls aber schon in kürzester Zeit nach der Injection treten in den Capillaren der Leber eigenthümliche Gebilde auf, die Quincke als weisse Blutkörperchen erkannt hat. Mit ihrem massenhaften Auftreten schwindet das Eisen aus den Leberzellen, während die Leukocyten selbst jetzt begierig das Metall in sich aufnehmen, das sich schon vor dem Zusatz eines färbenden Reagens durch die glänzende, goldgelbe Farbe

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

der Leukocyten kenntlich macht; je mehr Eisen zugeführt wird, desto reichlicher vermehren sich die Leukocyten und desto intensiver färben sie sich. Demgemäss finden sie sich in den Fällen, wo grosse Eisenmengen im Blute circuliren (Versuch III, IV, V), in colossalen Massen, und ihr Eisengehalt überwiegt bedeutend den der Leberzellen. Häufig kann der Vorgang der Ueberwanderung des Eisens aus den Leberzellen in die Leukocyten direct beobachtet werden (Versuch IV und V). In solchen Fällen legen sich die Leukocyten dicht an die Wand der Leberzellen an und ziehen die in letzteren enthaltenen Eisenkörnchen an sich. Die Bedeutung dieser Leukocyten kann wohl nur darin liegen, dass ihnen die Aufgabe zuertheilt ist, das Eisen aus der Leber wieder fortzuschaffen, denn da eine Ausscheidung des Eisens mit der Galle, deren chemische Untersuchung z. B. bei Hamburger's Versuchen niemals mehr Eisen, als normal ergeben hat, wohl nicht stattfindet, da ferner auch das Blutserum sehr bald nach der Injection sich als eisenfrei erweist, so könnte an eine andere Möglichkeit des Eisentransportes kaum gedacht werden. Ueber den Zeitraum, während dessen sich die Leber des Eisens entledigt, kann ich keine bestimmten Angaben machen; nach Gottlieb kann es länger als eine Woche dauern. Aus Quincke's Versuchen geht sogar hervor, dass das aus zerfallenen rothen Blutkörperchen stammende künstlich zugeführte Eisen noch nach Monaten in der Leber nachgewiesen werden kann. Es ist also nicht unmöglich, dass auch das aus colloiden Eisenlösungen stammende Eisen sehr lange, vielleicht länger als einen Monat, in der Leber zurückgehalten wird; es scheint unter solchen Umständen aber zunächst nicht recht ersichtlich, warum bei unserem zweiten Versuch schon nach 2 Tagen das Eisen in der Katzenleber nur in geringen Mengen gefunden werden konnte. Die Lösung dieses Räthsels besteht, wie Prof. Kobert durch noch nicht veröffentliche Versuche zeigen konnte, vielleicht darin, dass das citronensaure Eisenoxydnatron sich der Leber gegenüber anders verhält, als die typischen sogenannten colloidalen Eisenverbindungen (Hornemann'sches Zuckereisen, Ferrum dialysatum etc.): Während die Leberzellen selbst noch nach dem Tode das Zuckereisen aus dem Blute stark anziehen und niederschlagen, ist dies bei dem citronensauren Eisenoxydnatron viel weniger der Fall. Das aus zerfallenden rothen Blutkörperchen stammende Eisen, welches man sich vielleicht durch Einwirkung von H_2O_2 auf Hämoglobin als weissliches Pulver künstlich darstellen kann, ähnelt nun in seinem Verhalten offenbar den colloiden Eisenverbindungen. Darum haben meine Versuche mit Zuckereisen für die Physiologie des Eisens ein weit höheres Interesse, als die mit dem citronensauren Eisenoxydnatron, welches ich nach dem Vorgange H. Meyer's ursprünglich verwandte. So erklärt sich auch, dass von meinem Präparat bedeutend mehr vertragen wurde, als von dem in H. Meyer's Versuchen.

Von den sonstigen Veränderungen der Leber wären noch die multiplen kleinen Hämorrhagien zu nennen, die meines Wissens in der Litteratur nicht erwähnt sind, nach unseren Versuchen aber nicht nur in der Leber, sondern auch in den meisten übrigen Organen des Unterleibes bei meinen Versuchen einen ziemlich constanten und oft sehr auffälligen Befund darstellten. Wenn sie an einigen Schnitten

fehlten, so soll damit nicht gesagt sein, dass in dem betreffenden Organ keine enthalten waren. Es ist vielmehr anzunehmen, dass sie beim Durchsuchen zahlreicherer Schnitte sich doch gefunden hätten. Zu ihrer Erklärung muss man berücksichtigen, dass das Eisen in grossen Dosen die Gefässe lähmt, so dass eine unnatürliche Fülle der Unterleibsgefässe schon makroskopisch z. B. von Hans Meyer und Williams notirt worden ist. Diese Gefässlähmung betrifft namentlich das Splanchnicusgebiet. Die Blutaustritte dürften daher wohl zum grössten Theil per diapedesin zu Stande kommen. Dazu stimmt, dass niemals Rissstellen der Gefässe deutlich sichtbar waren.

2. Niere. Auch in der Niere lässt sich sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch nach künstlicher Eisenzufuhr ein vermehrter Eisengehalt nachweisen. Der mikroskopische Befund an unseren Versuchen unterscheidet sich nach Application kleiner Eisendosen in nichts von den aus früheren Angaben bekannten Veränderungen, wo das Eisen in den geraden und gewundenen Canälen localisirt war. Dagegen ändern sich diese Verhältnisse nach Application grosser Dosen, wo in Uebereinstimmung mit Kobert und im Gegensatz zu den von Glaevecke gemachten Erfahrungen gerade die Glomeruli aufs Stärkste afficirt werden. Die Ausscheidung des Eisens durch die Niere beginnt, wie Jacobj ganz richtig angegeben hat, auch nach unseren Versuchen bereits nach ca. 5 Min., ist aber schon nach einigen Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit der Harn mit Schwefelammonium keine Reaction mehr giebt. Diese Ausscheidungsdauer ist abhängig von der Zeit, die die Leber braucht, um alles ihr durch den Blutstrom zugeführte Eisen in sich aufzunehmen; ist das Eisen aus dem Blutserum verschwunden, dann hört in der Niere die Ausscheidung des zugeführten Metalls auf und wird von anderen Organen übernommen. Dass sich bei der Katze von Versuch III, die doch in kurzer Zeit nach der Vergiftung zu Grunde ging, so wenig Eisen in der Niere fand, wird dadurch erklärlich, dass das Thier Zuckereisen erhalten hatte. Letzteres war eben bereits in der Leber deponirt worden, da ja, wie wir gesehen haben, solche colloide Eisenverbindungen ganz besonders von der Leber angezogen werden.

3. Milz. Obgleich nach Glaevecke's Untersuchungen die Milz durch künstliche Eisenzufuhr nicht beeinflusst werden soll, so muss ich doch analog den Beobachtungen anderer Autoren und namentlich nach denen von Jacobj das Gegentheil behaupten. Wenn bereits makroskopische Präparate einen deutlichen Unterschied zwischen der normalen und der Eisenmilz erkennen lassen, so treten dieselben erst recht bei mikroskopischer Betrachtung zu Tage.

Die Localisation des Eisens meiner vergifteten Thiere war in der Milz der Katzen offenbar eine andere als in der der Hunde. Da mir die Vertheilung in der Katzenmilz nicht klar genug geworden ist, denn es fehlen für diese Thiere alle Vorarbeiten, so will ich überhaupt nicht darüber reden. Für die Hundemilz dagegen liegen aus dem pathologischen Institute der Universität Dorpat (Prof. Thoma) eine Reihe zusammengehöriger experimenteller Arbeiten von Sokoloff[1]),

---

[1]) N. Sokoloff, Ueber die venöse Hyperämie der Milz. Virchow's Arch. Bd. 112, 1888, p. 12.

Wicklein[1]), Panski[2]) etc. vor, welche gerade mit dem mikroskopischen Eisennachweis sich sehr eingehend beschäftigen und diese Frage nach der physiologischen Seite hin vollkommen lösen. Ich muss, um meine eigenen Befunde verständlich zu machen, auf einige Punkte dieser Arbeiten durchaus eingehen.

Sokoloff hat bewiesen und Wicklein hat es bestätigt, dass auch in der Milz der normale Blutstrom in geschlossenen Bahnen aus den Arterien in die kleineren und grösseren Venen gelangt, dass aber allerdings die Wandungen der kleinsten plexiform angeordneten Milzvenen in so hohem Grade durchlässig sind, dass schon geringe Circulationsstörungen zur Erzeugung von Extravasaten auf dem Wege der Diapedese ausreichen. So wird es erklärlich, dass ich namentlich in der Milz immer multiple kleine, ja selbst grössere Blutaustritte gefunden habe. Die vom Eisen bedingte Störung der Circulation in den Unterleibsorganen war eben schon mehr als hinreichend, um Austritt von Blutkörperchen aus den plexiformen Milzvenen zu veranlassen.

Ein weiterer Punkt, der durch die genannten Arbeiten geklärt wird, ist folgender: Durch grundlegende Arbeiten Virchow's[3]) wissen wir, dass das Pigment der normalen und in der Mehrzahl der Fälle auch der pathologischen Milz die makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften des hämatogenen Pigmentes besitzt. Wicklein untersuchte nun zunächst die Milzen von 16 ganz verschieden grossen normalen Hunden und fand dabei ausser dem bekannten körnigen eisenhaltigen Pigmente auch eine in gelöster Form vorkommende eisenhaltige Substanz, welche in ungefärbtem Zustande mikroskopisch nicht gut sichtbar ist. Ganz dasselbe, d. h. das Vorkommen von zweierlei verschiedenem eisenhaltigen Pigmente wurde dann von Wicklein an den Milzen von 36 anderen Hunden, die zum Theil gewissen Eingriffen, wie zeitweise Abklemmung der Milzvenen, Injection von Blut ins Peritonäum etc., unterworfen worden waren, bestätigt. Dies zwingt uns zu der Frage, ob das Eisenpigment, welches ich bei meinen vergifteten Thieren wahrgenommen habe, körnig oder diffus ist. Wie ein Blick auf Fig. 1 von Tafel III zeigt, handelt es sich bei meinen Milzen um diffuses, aber an ganz bestimmte Gewebselemente gebundenes Pigment. Gerade deshalb macht die Figur den Eindruck, als sei sie von einem recht ungeschickten klecksenden Maler entworfen, während sie durchaus naturgetreu ist. Das nicht in Körnchen, sondern in diffuser Form enthaltene Eisen findet sich in den grossen, damit gewissermassen gemästeten Leukocyten, in den noch zu besprechenden Capillarhülsen und deren Lymphscheiden, sowie in den Wandungen der kleinen Venen und den nächsten zwei bis drei anliegenden Zellschichten.

Sehr auffallend war mir, dass die Leukocyten der Malpi-

---

[1]) E. Wicklein, Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Inaug.-Dissert. Dorpat 1889 und Virchow's Arch. Bd. 124, 1891, p. 1.

[2]) A. Panski, Exper. Unters. über den Pigmentgehalt der Stauungsmilz. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

[3]) R. Virchow, Ueber die pathologischen Pigmente. Virchow's Arch. Bd. 1, 1847.

ghi'schen Körperchen (Fig. 2 von Tafel III) sich als eisenfrei erwiesen. Die in der Figur gezeichneten blauen Inseln im Malpighi'schen Körperchen gehören diesem nur uneigentlich an, d. h. sie bestehen nicht aus demselben lymphoiden Gewebe. Vielleicht erklärt sich das verschiedene Verhalten der Leukocyten in den Malpighi'schen Körperchen und ausserhalb derselben dadurch, dass die in den Malpighi'schen Körperchen liegenden Leukocyten ganz junge Exemplare sind, welche sich an den wichtigen biologischen Arbeitsaufgaben ihrer älteren Brüder noch nicht mit betheiligen. Es giebt nämlich auch noch andere, hier nicht hergehörige, Thatsachen, welche die Leukocyten der Malpighi'schen Körperchen als relativ jung erscheinen lassen.

Ich komme jetzt zur Deutung des ganzen in Fig. 1 der Tafel III dargestellten Gebildes. Ich betone, dass sich derartige Gebilde in den Milzen meiner vergifteten Hunde in so grosser Menge fanden, dass auch nicht ein einziger Schnitt ganz davon frei ist. Ich gestehe ganz offen ein, dass uns die Deutung dieser Gebilde ausserordentliche Schwierigkeiten gemacht hat, und dass ich vergeblich bei drei verschiedenen Fachgelehrten mich nach einer Deutung derselben erkundigt habe. Infolge der liebenswürdigen Unterweisung Prof. Thoma's und in Folge eingehenden Studiums der oben genannten Arbeiten des Thoma'schen Institutes ist es mir jedoch ganz klar geworden, dass diese Gebilde sich auch an normalen Milzen, natürlich bei gleicher Behandlung der Versuchsthiere und der Schnitte, nachweisen lassen, nur sind die Gebilde hier viel weniger intensiv blau als bei meinen vergifteten Hunden und entgehen daher dem unaufmerksamen Beobachter leicht. Ich entnehme betreffs dieser Thatsache der Arbeit von Wicklein in verkürzter Form folgende Angaben: „Der Pigmentgehalt der normalen Hundemilzen schwankt zwar sehr stark; nicht allzuselten jedoch findet sich im Milzgewebe eine an sich unsichtbare, offenbar gelöste oder wenigstens gequollene Substanz, welche mit Ferrocyankalium und Salzsäure Eisenoxydreaction in Form einer diffusen Blaufärbung ursprünglich farbloser Gewebstheile giebt. Im Ganzen fanden sich unter 52 Milzen 16 mit diffuser Eisenreaction und 36 ohne dieselbe. Diese diffuse Eisenreaction steht in keinem directen Abhängigkeitsverhältniss zur körnigen und zeigt eine auffallende Localisation; sie beschränkt sich nämlich nicht selten auf die sogenannten Schweigger-Seidel'schen Capillarhülsen; häufig betrifft sie jedoch auch die Lymphscheiden der kleinen Arterien und die Endothelzellen der Pulpavenen, also gerade Theile, welche sehr selten körniges Pigment führen.“ Nach diesen Auseinandersetzungen kann das in Fig. 1 unserer Tafel III dargestellte Gebilde nichts anderes sein als eine solche Lymphscheide um ein kleines Gefäss, dessen Lumen im Centrum des blauen Klumpens sichtbar ist. Die Wandung dieses kleinen Gefässes ist durch Auf- und Einlagerung von mit Eisen imprägnirten Leukocyten enorm verdickt. Nach aussen von dieser Leukocytenansammlung kommt ein halbmondförmiger Hohlraum, in welchem Lymphe circulirend zu denken ist und der durch das Ausspülen der Organe mit Zucker-Kochsalz Lösung wohl etwas mehr ausgedehnt ist, als er an ganz normalen Milzen zu sein pflegt. Er erinnert auffallend an den halbmondförmigen Hohlraum, welcher

jeden Nierenglomerulus umgiebt. Nach aussen von dem Hohlraum kommt die Wandung desselben, welche auch noch Auflagerung von blauen Leukocyten zeigt und auch in ihrer Nähe noch sehr viele nicht direct aufgelagerte blaue Leukocyten erkennen lässt. Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass das Eisen nach directer Einspritzung ins Blut sich in der Milz wie auch in der Leber gerade so und gerade da abgelagert, wie und wo auch das im Organismus normaler Weise oder durch pathologische Eingriffe aus den Blutkörperchen frei werdende Eisen sich ablagert. Mithin sind meine Versuche auch für den Physiologen, Pathologen und Kliniker nicht ohne Interesse. Wicklein nimmt an, dass bei seinen Thieren das diffuse Eisenpigment dadurch entsteht, dass das Blut bei seinem Wege durch die kleinen Milzgefässe einen Theil seines Blutfarbstoffs in gelöster Form oder eine andere lösliche Eisenverbindung an die Milzgewebe abgiebt. Ganz in derselben Weise denke ich mir auch die Abgabe des von mir eingespritzten Eisens an die in meinen zwei Abbildungen der Tafel III blau gefärbten Gebilde. Die Malpighi'schen Körperchen blieben bei Wicklein farblos wie bei mir.

Panski hat die Wicklein'schen Versuche fortgesetzt und gezeigt, dass die Unterbrechung des venösen Abflusses aus der Milz ein Verschwinden des Milzpigmentes (wenigstens für die Berlinerblau-Reaction) im Gebiete der Stauung nach sich zieht. Es wäre nicht unmöglich, dass auch bei den Versuchen mit Eisenvergiftung, falls sie eine Woche und länger dauern, ein solches Verschwinden in Folge der gestörten Circulation, wie sie die Lähmung des Splanchnicus mit sich bringt, nach sich ziehen kann. Man wird also aus Versuchen, wo ausnahmsweise die Milz trotz längerdauernder Eisenvergiftung keine Eisenreaction ergiebt, noch keine beweisenden Schlüsse gegen meine Angaben ziehen dürfen. Der Einwand, dass es sich bei Panski nur um eine Umwandlung von Eisenoxyd in Eisenoxydul gehandelt habe, welches sich mit gelbem Blutlaugensalz nicht bläut, liess sich leicht widerlegen, denn die nicht auf Zusatz von gelbem Blutlaugensalz sich bläuenden Stellen nahmen auch auf Zusatz von rothem Blutlaugensalz (und Salzsäure) keine blaue Färbung an. Ich stimme mit Wicklein und Panski darin ganz überein, dass fast immer das Eisen der Organe oxydischer Natur ist, so dass die Oxydulreaction häufig fortfallen kann.

4. Magen-Darmtractus. Dass auch der Magen-Darmtractus durch künstliche Eisenzufuhr in Mitleidenschaft gezogen wird, geht trotz der entgegengesetzten Behauptungen von Quincke und Glaevecke auch aus unseren Beobachtungen hervor. Dafür sind besonders die makroskopischen Veränderungen ausschlaggebend, die sich in einer grünen bis blauschwarzen Verfärbung der Mucosa gegenüber der hellgrünen Eisenreaction des normalen Darms kundgeben. Meine Abbildungen, die ja von einem Thiere mit durchspülten Gefässen und von einem unter der Wasserleitung energisch aus- und abgespülten Darme stammen, sind so beweisend, dass ich kein Wort weiter zu sagen brauche. Nicht so charakteristisch sind die mikroskopischen Befunde, denn obgleich auch durch diese erwiesen werden konnte, dass sämmtliche Abschnitte des Magens und Darms nach

intravenöser Eisenapplication bedeutend mehr Eisen enthielten, als den normalen Organen zukommt, so ist es mir doch leider nicht gelungen, hierbei ein specifisches Verhalten gerade der drüsigen Elemente zu constatiren. Die Epithelien der Drüsen und Zotten waren, abgesehen von ganz vereinzelten Beobachtungen, bei denen auch die Epithelzellen befallen zu sein schienen, gänzlich frei von Eisen. Letzteres fand sich nur entweder in den Gefässen, oder in den bindegewebigen Theilen der Mucosa, oder endlich in den lymphatischen Apparaten des Darms. Nach den letzten Veröffentlichungen von Gottlieb ist es unzweifelhaft geworden, dass eingespritztes Eisen nur äusserst langsam im Darm durch die Drüsen zur Ausscheidung gelangt. Offenbar habe ich nicht spät genug meine Thiere secirt, nnd diese Lücke meiner Untersuchung muss später ausgefüllt werden. Genug, es konnte von mir nicht mit der wünschenswerthen Sicherheit der Nachweis geliefert werden, dass im Darm eine Ausscheidung des Eisens durch die Drüsenepithelien statt hat. Dass dem Darm diese Function dennoch in irgend einer Weise zukommt, kann aber trotzdem keinem Zweifel unterliegen, wenn auch die näheren histologischen Vorgänge dabei noch unbekannt sind. Daher ist auch ein durchspülter Darm noch stark eisenhaltig. Die Niere betheiligt sich nur in sehr geringem Masse bei der Eisenausscheidung, die Leber so gut wie gar nicht, denn ich fand fast kein Eisen in der Galle; es bleibt also nur die Annahme übrig, dass die Hauptmassen des Eisens den Organismus durch den Darmtractus in einer vielleicht mikrochemisch schlecht nachweisbaren Form verlassen, und zwar geschieht dieses offenbar in der Weise, dass das in der Leber oder auch in anderen Organen vorläufig abgelagerte Eisen vermittelst der weissen Blutkörperchen dem Darm langsam zur Ausscheidung übermittelt wird. Dass das Mikroskop häufig nur wenig Eisen, im Darm finden lässt, liegt wohl weniger an der feinen Vertheilung als an der Langsamkeit der Ausscheidung des Eisens. Der Magen scheint sich im Allgemeinen weniger zu betheiligen, als der Darm. Es muss schliesslich erwähnt werden, dass bei den mikroskopischen Objecten sowohl an anderen Organen, als ganz besonders am Darm, ein Uebelstand sehr störend in den Weg tritt. Es lässt sich nämlich feststellen, dass das Eisen, wenn es in Gestalt der häufig genannten feinen Körnchen auftritt, sehr leicht von seinem ursprünglichen Ort fortbewegt werden kann, und durch die vielfachen Eingriffe, denen mikroskopische Objecte ausgesetzt sind, geschieht es dann sehr häufig, dass die Körnchen verstreut in dem Präparat umherschwimmen. So sind die Eisenkörnchen, die sich auch in der Muscularis und Serosa des Darms finden, höchst wahrscheinlich nur aus der Mucosa und Submucosa dorthin verschleppt, und vielleicht sind aus diesem Grunde gerade die Lumina der Drüsen fast immer frei von Eisen. Eine Anschauung über die gesammte Vertheilung des Eisens lässt sich nach diesen Ausführungen vielfach nur durch den Vergleich pathologischer Objecte mit normalen gewinnen. Dass die Eisenkörnchen nicht zufällige Verunreinigungen sind, lässt sich wohl für den allergrössten Theil sicher behaupten, denn eiserne Instrumente sind nur sehr wenig benutzt worden, ferner hat Zaleski nachgewiesen, dass das Eisen des Mikrotoms für mikrochemische Untersuchungen von keinem Belang

ist; endlich muss hinzugefügt werden, dass gelegentlich an kleinen Resten schleimiger Auflagerungen, die an der dem Lumen zugewandten Seite des Darmes hafteten und beim Abspülen des Darmes nicht vollständig entfernt worden waren, eine starke Eisenreaction zu Tage trat. Solche Verunreinigungen haben aber auf das Gesammtbild nur insofern einen Einfluss, als eben auch aus ihnen hervorgeht, dass das Eisen durch den Darm nach aussen gelangt. Der Ansicht von Kunkel, dass das Darmeisen aus der Galle stamme, widersprechen meine Abbildungen auf Tafel I durchaus.

5. Die übrigen Organe spielen bei der Eisenablagerung nur noch eine untergeordnete Rolle; grössere Eisenmengen werden nur noch in den Lymphdrüsen und vielleicht auch im Knochenmark, dessen Untersuchung vorbehalten ist, deponirt.

Tafelerklärung.

Betreffs der Vergrösserungen und der Zeichnungsweise verweise ich auf S. 108.

Tafel I. Makroskopische Bilder der mit Schwefelammon behandelten Organe eines normalen Hundes (B) und eines mit Eisen intravenös vergifteten (A). Vergl. S. 113, Versuch 5. Man sieht beim Dünndarm und Dickdarm des normalen Hundes, dass unter der Einwirkung des Schwefelammons kaum eine leichte Grünfärbung eingetreten ist, während die Schleimhautseite des Dünndarms des vergifteten Thieres fast schwarz erscheint. Vom Dickdarm ist ein Stück aus dem obersten Abschnitt (A_1) und eines aus einem tiefer gelegenen, dem Mastdarm entsprechenden (A_2), dargestellt. Bei beiden ist die Schleimhaut schwarzgrün. Auch der Magen des vergifteten Thieres zeigt eine grüngraue Verfärbung. Die Niere zeigt eine radiäre schwarze Streifung, während die normale Niere kaum grau erscheint. Leber und Milz des Eisenhundes sind so intensiv schwarz, dass sie auf der Zeichnung nur schematisch als kohlschwarze Gebilde dargestellt werden konnten, während Leber und Milz des Normalhundes grau erscheinen.

Tafel II zeigt im oberen, etwas schematisch gehaltenen Bilde den centralen Theil eines Leberacinus eines intravenös mit Eisen vergifteten Hundes bei schwacher Vergrösserung und im unteren, welches nicht schematisch ist, den peripheren bei starker Vergrösserung. Vergl. S. 112, Versuch 4. Berlinerblau-Reaction.

Tafel III zeigt in Fig. 2 ein Malpighi'sches Körperchen und in Fig. 1 eine Gefässlymphscheide der Milz desselben Hundes, dessen Organe in Tafel I abgebildet sind. Vergl. darüber S. 114 und 118—120. Berlinerblau-Reaction. Das Malpighi'sche Körperchen hat sich nicht blau gefärbt und sticht dadurch von der Umgebung ab.

VI.

Schlusswort des Herausgebers zu den vorstehenden vier Arbeiten über Eisen.

In einer erst während des Druckes vorliegenden Bändchens erschienenen Arbeit über Eisenresorption sagt Kunkel[1]): „Ich habe diese Versuche darum in unfertiger Form schon veröffentlicht, weil ich die Discussion der Eisenfrage einmal probeweise auf einen anderen als den jetzt meist eingenommenen Ausgangspunkt stellen wollte, und weil ich glaube, dass jede sachliche Discussion die Klärung einer wissenschaftlichen Streitfrage nur fördern kann.“ Diese Worte passen buchstäblich auch auf die im Vorstehenden veröffentlichten vier kleinen Arbeiten, welche ich im Laufe der letzten Jahre habe anstellen lassen und mit deren Fortsetzung ich eben noch beschäftigt bin.

Ich glaube, dass das von uns beigebrachte experimentelle Material zu einer Reihe von Schlüssen berechtigt, welche ich hier im Zusammenhang besprechen möchte.

1. Die Anwesenheit des Eisens im filtrirten und unfiltrirten Menschenharn lässt sich, falls man mindestens Tagesportionen zur Verfügung hat, stets qualitativ, ja selbst quantitativ nachweisen (Damaskin, Kumberg, Busch). Die gegentheiligen Angaben beruhen auf Irrthümern. Selbst beim Hungern des Menschen hört die Eisenausscheidung im Harn nicht auf (Damaskin); ebensowenig vermag Einnehmen officineller Eisenpräparate, wie Gottlieb behauptet hat, das Harneisen zum Schwinden zu bringen (Kumberg).

2. Zum Zweck der quantitativen Eisenbestimmung in Tagesportionen von Menschenharn ist an sich nur die mit allen erforderlichen Cautelen ausgeführte Massanalyse gut verwendbar. Die colorimetrische Methode verdient nur dann Vertrauen, wenn sie durch die Massanalyse controllirt wird. Für die Wägungsmethode sind die vorhandenen Eisenmengen zu gering.

---

1) Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 50, 1891 p. 24.

3. Vom Eisen im nicht filtrirten Harne muss man zwei Portionen unterscheiden: die eine ist in den morphotischen Elementen des normalen und pathologischen Harnes enthalten; die andere findet sich im Harne gelöst vor und wird weder durch Alkalien noch durch Säuren quantitativ, ja vielleicht überhaupt nicht gefällt (Damaskin). Ob diese Portion ausschliesslich in dem von Kunkel und von Giacosa[1]) als sehr eisenreich erkannten Harnfarbstoff enthalten ist, ist nicht ausgemacht; soviel steht aber jedenfalls fest, dass der beim Ausfällen der Harnsäure mit niedergerissene Harnfarbstoff dem Harn nur äusserst geringe Spuren von Eisen entzieht (Damaskin).

4. Das gelöste Harneisen ist in einer gegen Zerstörungsmittel äusserst resistenten Verbindung im Harn, so dass selbst Erhitzen des Harns mit Chlorsäure und Salzsäure dieselbe nicht quantitativ zerlegt (Damaskin). Wir wissen durch K. B. Lehmann, dass die nach Einnehmen von Kupfer im Harn auftretende organische Verbindung dieselbe Resistenzfähigkeit besitzt. Für die gerichtlich-chemische Untersuchung des Harns auf Metalle dürfte dies nicht ohne Interesse sein.

5. Das Verhältniss der Eisenmenge der morphotischen Harnbestandtheile zu der Eisenmenge des filtrirten Harnes beträgt unter normalen Verhältnissen etwa 1 : 7 bis 1 : 8 (Damaskin).

6. Die im normalen Menschenharn pro 24 Stunden zur Ausscheidung kommenden Eisenmengen betragen im Gegensatz zu den meisten darüber in der Literatur gemachten Angaben im Durchschnitt kaum ein Milligramm; jedoch ist die Schwankungsbreite bei inconstanter Nahrung eine beträchtliche (Damaskin, Kumberg). Krankheiten mit bedeutender Blutzersetzung oder mit Vermehrung der morphotischen Harnbestandtheile steigern die Ausscheidung des Harneisens; Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Harn hat dagegen keinen Einfluss darauf (Damaskin).

7. In Form von citronensaurem Eisenoxydnatron in Mengen von 1 mg pro 7 kg Körpergewicht dem Menschen subcutan eingespritztes Eisen geht zu 40 Procent unverändert in den Harn über (Damaskin); mithin müssen solche Injectionen im Gegensatz zu Glaevecke und zu Rosenthal (1891) als nicht ganz ungefährlich für die Niere bezeichnet werden und dürfen, wenn überhaupt, so nur zeitweise und nur mit ganz kleinen Dosen vorgenommen werden.

8. Einnahme von Ferrum carbonicum saccharatum und von Ferrum citricum oxydatum in Dosen von über 100 mg pro Tag ändern an der Ausscheidung des Eisens mit dem Harn fast nichts (Kumberg). Auch Einreiben derartiger Präparate in die Haut ist wirkungslos (Kumberg). Ein positiver Beweis, dass diese und andere Präparate der Pharmakopöe überhaupt vom Organismus aufgenommen werden, lässt sich am Menschen also gar nicht erbringen. Kunkel's gegentheilige Versuche beziehen sich nur auf Thiere und sind nicht ganz einwandfrei. Damit soll jedoch keineswegs bestritten werden, dass solche Präparate nicht unter Umständen bei

[1]) P. Giacosa, Sopra una nuova sostanza colorante normale dell' urina e sopra l'eliminazione del ferro dall' organismo. Annali di chim. e di farmacologia 8, 1886, p. 201.

Chlorose einen Sinn hätten; ich verweise vielmehr auf meine Erörterung dieser Frage in der St. Petersburger medicinischen Wochenschrift (1891, Nr. 9). Nichtsdestoweniger muss das Streben jedes kritisch denkenden Arztes dahin gehen, ein Eisenpräparat zu haben, dessen Resorption nach exacten chemischen Methoden und nicht nur nach der vieldeutigen Beobachtung am Krankenbett wirklich nachweisbar ist. Als Mass dieser Resorption bleibt uns, da wir die Ausscheidung durch Galle, Darmsaft und Darmepithelien am Menschen nicht beobachten können, lediglich die Ausscheidung durch den Harn übrig, so dass wir den Satz aufzustellen wagen dürfen: Der skeptische Arzt kann nur zu solchen Eisenpräparaten Vertrauen haben, welche 1. im Harn zum Theil wieder zum Vorschein kommen, und zwar 2. nicht unmittelbar, sondern eventuell erst nach einigen Tagen und 3. nicht unverändert im Harn wiedererscheinen, sondern als fest gebundenes organisches Harneisen.

Ueberlegt man sich, welche Präparate diesen Anforderungen wohl genügen, so kommen alle diejenigen von vornherein in Wegfall, welche mit den gewöhnlichen Reagentien Eisenreaction geben, da von allen diesen in Uebereinstimmung mit Bunge angenommen werden darf, dass sie im Darm, falls viel Schwefelwasserstoff anwesend ist, ebenso wie das kohlensaure Zuckereisen und das citronensaure Eisen als Schwefeleisen ausgefällt werden und somit der Resorption entgehen oder schon an sich wie die Manganverbindungen nicht resorbirbar sind. Von dieser Ueberlegung ausgehend sind bei den vorliegenden Versuchen die Albuminat- und Peptonatverbindungen des Eisens, sowie alle anderen lockeren organischen Verbindungen vorläufig unberücksichtigt geblieben. Dagegen schien uns das Eidottereisen (Bunge's Hämatogen) von vornherein ein vertrauenswürdiges Präparat zu sein, da Socin die Resorbirbarkeit desselben wenigstens beim Hunde und bei Mäusen nachgewiesen hat. Leider zeigte sich jedoch bei unserer Nachprüfung, dass beim Menschen noch nicht einmal ein Procent davon aufgenommen, resp. wenigstens im Harn ausgeschieden wird (Busch). Ob dies damit zusammenhängt, dass der Schwefelwasserstoff des Darmcanals zersetzend darauf einwirkt, wie Bunge fürchtet, wurde nicht untersucht; genug, auch dieses Präparat genügt den Anforderungen, die wir oben im Sinne der praktischen Medicin gestellt haben, nicht.

Unter solchen Umständen beschloss ich, die so viel ventilirte Frage nach der Resorbirbarkeit des Blutfarbstoffes nochmals in Angriff zu nehmen. Ich muss gestehen, dass ich mich nur schwer entschliessen konnte, einem meiner jugendlichen Mitarbeiter dieses Thema zu geben, da eben von J. Gherardini[1]) eine grössere, wenig ermuthigende Versuchsreihe am Magenfistelhund veröffentlicht worden war. Nach diesem Autor wird nämlich das Hämoglobin im Magen quantitativ in Hämatin umgewandelt. Eisenhaltiges Pepton werde so gut wie nicht gebildet; das entstandene Hämatin werde vielmehr gar nicht resorbirt, sondern gehe quantitativ in den Koth über. Der therapeutische Werth des Blutes und seiner Präparate als Eisenmittel sei nicht nur gleich

[1]) Sul valore terapeutico del sangue quale preparato ferruginoso. Bollet. delle scienze med. 1890; ref. in Centralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 31, p. 605.

Null, sondern unter Null, da es bei Personen mit schwacher Verdauung den Darmkanal belästige und dadurch schädlich wirke.

Man wird zugeben, dass diese Ergebnisse abschreckend wirken mussten. Freilich stand denselben eine andere italienische Veröffentlichung von Pietro Castellino[1]) gegenüber, welche gerade das Gegentheil besagt. Das Hämoglobin soll sich nämlich danach vor anderen Eisenmitteln durch die Schnelligkeit seiner Wirkung bei mit Verdauungsstörungen complicirter Blutarmuth auszeichnen. Es werde schnell und gleichmässig resorbirt, belästige die Verdauung gar nicht, vermehre die Zahl der rothen Blutkörperchen und gäbe den schon vorhandenen andere Form und Farbe. Appetit und Körpergewicht sollen dabei zunehmen, die Menstruation regelmässig werden und die dynamometrische Kraft der Patienten steigen. Leider ist Castellino aber den stricten Beweis, dass das von ihm gereichte Hämoglobin wirklich resorbirt wurde, und dass es allein die beobachtete Besserung der Patienten hervorgebracht hatte, schuldig geblieben. Harnanalysen z. B. sind von ihm überhaupt gar nicht angestellt worden. Somit konnte ich bei Beginn unserer Versuche mich eigentlich nur an die nach Einnehmen von Hämoglobinpastillen, nach Trinken von Blut und nach Klystieren von Blut klinisch genauer beobachteten Fälle von Chlorose halten. So bewirken nach Antig und seinem Lehrer Teissier Klysmata von defibrinirtem Blute beträchtliche Steigerung der Ausscheidung von Harnstoff und Phosphorsäure im Harn, wesentliche Vermehrung der rothen Blutkörperchen, Zunahme des Appetits, Röthung der vorher blassen Schleimhäute und beträchtliche Zunahme des Körpergewichts. Aber das Eisen des Harnes wurde auch von diesen Autoren nicht mitberücksichtigt, so dass es immer noch möglich wäre, dass nur eine local anregende Wirkung der Klystiere auf den vorher torpiden Darm besteht. Bei den von Herrn Busch angestellten Versuchen ergab sich dagegen, dass sowohl reines Hämoglobin als unreines, d. h. mit Bluteiweiss vermischtes Hämatin schon bei Eingeben kleiner Mengen unzweifelhaft resorbirt wird und zwar vom Hämoglobin mindestens 17 Procent, vom Hämatin mindestens 10—16 Procent, da das diesen Mengen entsprechende Eisen im Harn wieder erschien, und zwar sehr langsam. Durch Versuche extra corpus gelang es mir nun festzustellen, dass Blutlösungen und reiner Blutfarbstoff im Contact mit isolirten Darmzellen in eine keineswegs mit Hämatin identische, bisher unbekannte unlösliche Modification umgewandelt werden, wie ich sie ganz ähnlich auch durch Einwirkung von chemischen Reductionsmitteln auf Blut hervorbringen kann, und über die ich anderweitig ausführlich zu berichten gedenke. Es lag nun nahe zu vermuthen, dass, wenn ich diese Arbeit der Umwandlung des Blutfarbstoffes durch die Darmschleimhaut auf chemischem Wege im Voraus besorgte, die Resorption des Blutes und Blutfarbstoffes leichter und vollständiger vor sich gehen werde. Der Versuch am Menschen bestätigte diese Vermuthung, denn von dem durch Einwirkung von Pyrogallol dargestellten Reductionsproducte wurde eine 21,6 Procent

[1]) Sul valore terapeutico della Emoglobina. Rivista clinica **29**, 1890, settembre.

entsprechende Menge, d. h. mehr als von allen anderen existirenden Eisenpräparaten im Harn im Laufe mehrerer Tage langsam wieder ausgeschieden (Busch). Somit sind wir berechtigt zu vermuthen, dass die durch Einwirkung von Reductionsmitteln auf Blut entstehenden Derivate des Blutfarbstoffes wie beim Gesunden so auch beim Kranken, der erfahrungsgemäss viel mangelhafter resorbirt, als Blutbildungsmittel werden Anwendung finden können; ja es sollte mich nicht wundern, wenn sich Patienten finden werden, welche Blut und Hämoglobin nicht nachweisbar resorbiren, die Reductionsproducte beider aber wohl. Um nun die Probe aufs Exempel zu machen, habe ich zunächst einigen meiner prakticirenden Collegen kleine Quantitäten meiner Reductionspräparate zur Verwerthung bei Chlorosen zur Verfügung gestellt, und als diese Versuche die praktische Verwendbarkeit zeigten und keinerlei unangenehme Symptome wahrnehmen liessen, habe ich mich, da hier nur aus Hunderten von Versuchen ein bindender Schluss gezogen werden kann, entschlossen, zwei dieser Präparate sämmtlichen prakticirenden Collegen zur Verfügung zu stellen. Da aber die Darstellung derselben nur nach gehöriger Uebung gelingt und bei sorgloser Ausführung in hohem Grade giftige Substanzen liefert, so musste ich, um allen Aerzten dasselbe gefahrlose Präparat zur Verfügung stellen zu können, der Patentirung des Darstellungsverfahrens das Wort reden. Die Firma E. Merck in Darmstadt wird ein Zinkderivat und ein Pyrogallolderivat des Blutes unter den Handelsnamen Hämol und Hämogallol in den Handel bringen und zwar als Chocolade, welche roh zu essen ist. Jedes Plätzchen entspricht 1 mg Eisen. Pro Tag sind 10—12 Stück zu essen. Dass man natürlich auch bei Anwendung dieser Präparate die etwa vorhandenen Darmstörungen (Obstipation etc.) der Chlorotischen nebenbei behandeln muss, ist selbstverständlich.

Wenn man auf diese Weise den Körper mit Hämoglobin resp. mit einem Derivate desselben anreichern kann, so musste die Frage entstehen, wo dieses überschüssige Eisen bis zur Zeit seiner Verwendung im Organismus aufgespeichert wird. Zur Lösung derselben empfahl es sich, von intravenösen Injectionen solcher Eisenpräparate auszugehen, welche nach Untersuchungen früherer Autoren (Meyer & Williams, Kobert) vom Blute aus gut vertragen werden, wie z. B. das citronensaure Eisenoxydnatron. Nach mehreren Stunden resp. Tagen wurden Thiere, welche in dieser Weise mit Eisen angereichert waren, von Herrn Stender, auch wenn sie noch nicht schwer krank waren, geschlachtet, entblutet, zum Theil auch ausgespült und nun mikroskopisch nach bewährten Methoden auf das Verhalten der wichtigen Organe hin untersucht. Dabei ergab sich, dass in der That eine Eisenablagerung im Organismus möglich ist, namentlich in Leber und Milz. Von der Leber aus geht das Eisen aber keineswegs hauptsächlich durch die Galle weg, denn die Galle blieb selbst in den Fällen, wo enorme Eisenmengen eingespritzt waren, bei Schwefelammoniumzusatz tagelang unverändert, was bei bedeutender Vermehrung ihres Eisengehaltes unmöglich gewesen wäre. Wir können somit Kunkel nicht beistimmen, dass der Hauptabzugsweg für das in der Leber aufgespeicherte Eisen das System der Gallengänge sei. Nach den mikroskopischen Bildern (Tafel II und III) sind es vielmehr

die weissen Blutkörperchen, welche sich mit dem Metall beladen. Auf dem Wege des Transportes diese genauer zu verfolgen, muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben; nur so viel ist sicher, dass sie in den Lymphdrüsen sich zeitweise von ihrem mühsamen Transport ausruhen; das Endziel dieses Transportes ist die Darmschleimhaut, welche sich bei Schwefelammoniumbehandlung tief grünschwarz färbt (Tafel I). Kunkel bestreitet die Abgabe des Eisens durch die Darmschleimhaut energisch (c. p. 21), indem er die gegentheiligen Angaben von Bunge anders deutet und in den grundlegenden Analysen meiner hochverehrten Dorpater Collegen F. Bidder und C. Schmidt einen Rechnungsfehler findet. Ich muss mich nach den Stender'schen Präparaten entschieden für eine Abgabe des Eisens durch die Darmschleimhaut und nicht durch die Galle aussprechen. Als obige Arbeit schon beendet war, erschien eine Arbeit von Gottlieb, in welcher er zum Theil in Uebereinstimmung mit Jacobj die von Stender ohne Zuhülfenahme chemischer Analysen lediglich auf Grund anatomischer Befunde gemachten Angaben durch zahlreiche vortreffliche Analysen der Leber und des Kothes bestätigt. Er betont auf Grund seiner Versuche die Aufspeicherung des Eisens in der Leber und die langsame spätere Abgabe desselben durch den Darm.

Nach allem Obigen dürfen wir wohl als erwiesen annehmen, dass sowohl für die normale Eisenausscheidung als auch für die bei abnormer Zufuhr von Eisen zu den Geweben zwei Wege der Elimination dem Organismus der Säugethiere und des Menschen zur Verfügung stehen, nämlich der durch die Niere und der durch den Darm. Durch die Niere wird für gewöhnlich nur organisch fest gebundenes Eisen in sehr kleinen Portionen ausgeführt, und diese Ausscheidung beeinträchtigt das secernirende Nierenparenchym nicht. Sobald aber Menschen oder Thieren subcutan ein lösliches Eisensalz eingespritzt worden ist, geht so lange unverändertes Eisen in reichlicher Menge durch die Niere ab, bis Leber und Milz magnetartig aus dem Blute alles überschüssige Eisen an sich gezogen und einstweilen geborgen haben. Sobald dies geschehen ist, wird in sehr langsamem Tempo der dem Organismus nicht nöthige oder gar schädliche Ueberschuss durch Vermittlung der Leukocyten an den Darm abgegeben und hier mit dem Kothe entleert. Dass eine kleine Quantität dieses Ueberschusses auch durch die Galle an den Darm abgegeben werden kann, ist nach den Versuchen von Ivo Novi und Kunkel zugegeben; für die Hauptmenge muss es bestritten werden.

Diese Abgabe des Eisens an Niere und Darm, d. h. an die innere Körperoberfläche fordert uns zu Vergleichen mit der Eisenausscheidung bei den niederen Wirbelthieren (Amphibien) und Wirbellosen auf. Für diese hat nämlich Robert Schneider[1]) durch ebenso mühsame als zahlreiche Versuche eine Elimination des überschüssigen oder verbrauchten Eisens nach der äusseren Körperoberfläche hin nachgewiesen. Das den Beobachtungen an sämmtlichen Thieren und am Menschen zu Grunde liegende biologische Gesetz dürfte also lauten: Das für den Organismus unnöthige

---

[1]) Siehe die Citate oben auf Seite 107.

Eisen wird, soweit es nicht in kleiner Menge aufgespeichert gehalten wird, nach der am besten eliminirenden Oberfläche des Körpers hin abgegeben; diese ist bei den Amphibien und vielen wirbellosen Thieren die äussere Körperoberfläche, bei höheren Wirbelthieren und speciell beim Menschen und Hunde aber die innere Oberfläche, d. h. Darm und Niere. Sowohl in dem einen als in dem anderen Falle, d. h. beim Transport nach der äusseren und nach der inneren Oberfläche können sich Wanderzellen resp. Leukocyten an der Fortschaffung und Abgabe an in Abstossung begriffene Epithelzellen betheiligen.

In gleicher Weise, wie Jacobj, Stender und Gottlieb die Aufspeicherung des Eisens in der Leber haben nachweisen können, wenn es in Form gewöhnlicher Eisenpräparate eingespritzt wird, habe ich nun auch festzustellen gesucht, ob auch Hämoglobin und die Reductionsproducte des Blutfarbstoffes bei Einspritzung derselben ins Blut — soweit sie sich lösen lassen — im Körper aufgespeichert werden können [1]. In der That liess sich auch dabei die Leber als der Hauptort der Aufstapelung nachweisen, wie ich anderweitig genauer berichten werde. Genug, wir können dem Organismus nicht nur in den Reductionsproducten des Blutfarbstoffes resorbirbares Eisen zuführen, sondern für dieses Eisen ist auch eine Vorrathskammer vorhanden, in welcher reichliche Mengen für schlechte Zeiten mit eisenarmer Nahrung bei Gesunden und Kranken aufgestapelt werden können.

Möchten die vorstehenden Erörterungen dazu beitragen, Theoretiker und Praktiker wieder von Neuem für die Eisenfrage zu interessiren und zur Anstellung möglichst unzweideutiger Versuche anzuregen. Nur dann wird auf dem nächsten Congress für innere Medicin die angesetzte Discussion über die Eisentherapie den Erfolg haben, welcher nach so vielen Anstrengungen aller Betheiligten auf diesem Gebiete zu wünschen ist.

---

[1]) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft, Jahrgang 1891, p. 446.

VII.

Zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalsäure und einiger Derivate derselben.

Von

Paul Krohl aus Mohilew.

In den Jahren 1877 und 1878 hat Prof. Kobert mit Bernh. Küssner sich eingehend mit der Pharmakologie der Oxalsäure beschäftigt. Leider wurde diese Experimentaluntersuchung dadurch unterbrochen, dass Herr Küssner, der damals noch Assistent der Klinik in Halle war, als Mitglied der Pestcommission nach Russland gesendet wurde. So erklärt es sich, dass die Arbeit nicht die Abrundung erreicht hat, welche wohl wünschenswerth gewesen wäre. Namentlich hinsichtlich der chemischen Veränderungen des Harnes und hinsichtlich der Wirkungen der Oxalsäurederivate blieben Lücken, welche in den seitdem verflossenen 13 Jahren noch von Niemand in der erforderlichen Weise ausgefüllt worden sind. So schlug denn Prof. Kobert mir vor, in dieser Richtung experimentell zu arbeiten. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, die Frage allseitig gelöst zu haben, so glaube ich doch, dass meine Versuche wenigstens in einigen Beziehungen die Verhältnisse geklärt haben.

I. Historische Uebersicht.

Es ist hier nicht meine Absicht, die literarische Zusammenstellung Prof. Kobert's [1]) zu reproduciren. Ich werde vielmehr nur das Wichtigste aus der Literatur anführen.

Auf die Bedeutung der Oxalsäure für die gerichtliche Medicin hingewiesen zu haben ist namentlich das Verdienst von Christison und Coindet [2]), welche

---

[1]) R. Kobert und B. Küssner, Die experimentellen Wirkungen der Oxalsäure. Virchow's Arch. Bd. 78, 1879, p. 209.

[2]) R. Christison and Ch. W. Coindet, An experimental inquiry of poisoning by oxalic acid. Edinburgh med. and surg. Journ. vol. 19, 1823.

die erst seit 1814 überhaupt bekannte Vergiftung mit Oxalsäure und oxalsauren Salzen zuerst experimentell an Hunden eingehend studirten. Sie machten z. B. eine Injection von 8 Gran (0,5 g) Oxalsäure in die Vena femoralis eines Hundes und sagen kurz, dass sie nach dem bald erfolgten Tode des Thieres keine Oxalsäure im Blute haben nachweisen können. Aus den Vergiftungssymptomen kommen sie zum Schluss: je mehr die Oxalsäure verdünnt ist, mit desto grösserer Stärke wirkt sie, und zwar soll eine grosse, sehr verdünnte Gabe durch Paralysis cordis, eine kleinere durch Rückenmarkaffection (Tetanus), eine noch kleinere durch Cerebralaffection (Narcose) tödtlich wirken. Diese Angaben erfuhren jedoch durch neuere Experimentatoren keine volle Bestätigung.

Im Jahre 1824 untersuchte Klostermann[1]) die Wirkung der Oxalsäure. Er kommt bei seinen Versuchen zum Schluss, dass die Oxalsäure allen anderen ätzenden Säuren gleich wirke und nur durch Entzündung des Intestinaltractus die Thiere tödte.

Husemann[2]) weist auf eine entfernte, auf die Nervencentren gerichtete Wirkung der Oxalsäure hin, die durch die nervösen Erscheinungen und den unter tetanischen Convulsionen erfolgenden Tod sichergestellt seien. Den unter Umständen raschen Eintritt des Todes glaubt er auf Herzlähmung zurückführen zu müssen.

Ganz andere Anschauungen und Gesichtspunkte über die toxischen Wirkungen der Oxalsäureverbindungen hat J. Onsum[3]) aus Christiania aufgestellt. Das Ergebniss seiner Experimente lautet: „Aus dem ganzen Befund muss man schliessen, dass die Oxalsäureverbindungen dadurch giftig wirken, dass sie im Blute Niederschläge von oxalsaurem Kalk bilden, welche Verstopfungen in den Zweigen der Lungenarterien bewirken."

Gegen die Onsum'sche Theorie trat M. Cyon[4]) auf. Er sagt: „Obgleich allen Säuren eine herzlähmende Eigenschaft gemeinsam ist, so muss doch eine specifische Wirkung aufs Herz bei Oxalsäurevergiftung angenommen werden. Bei der Oxalsäurevergiftung fehlt die lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem, weshalb die Symptome der acuten Herzlähmung deutlich ausgeprägt auftreten." An den Lungen konnte Cyon nichts Abnormes nachweisen, und er verwirft die Onsum'sche Theorie daher völlig.

Im Jahre 1873 veröffentlichte Rabuteau in der Gazette médicale de Paris die Resultate seiner Untersuchungen über die Oxalsäure. Er hält die Oxalsäure für sehr giftig; sie bewirke Convulsionen und verändere das spectroskopische Bild des Blutes. Er glaubte desshalb unsere Säure als Blutgift bezeichnen zu müssen (poison hématique).

L. Hermann fand den Mittheilungen in seiner „experimentellen Toxikologie" zufolge bei seinen Versuchen mit unserm Gift an Fröschen, dass der vollständige Herzstillstand nach der Lähmung der Cerebrospinalcentra eintritt. Den lähmenden Einfluss auf das Herz fasst er als eine Wirkung auf die intracardialen Ganglien auf.

Wir sehen aus diesem kurzen Berichte, wie widersprechend die Ansichten der obengenannten Autoren sind. Es erschien daher wünschenswerth, diesen Gegenstand einer nochmaligen Bearbeitung zu unterziehen, und dies geschah in der schon genannten Arbeit von Kobert & Küssner sowie gänzlich unabhängig und zum Theil gleichzeitig in einer unter R. Boehm 1879 erschienenen Inaugural-Dissertation „Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus" von Robert Koch in Dorpat. Die Hauptergebnisse der zahlreichen Versuche an Thieren sind nach obengenannten drei Autoren folgende:

1. Der Blutdruck bleibt nach Injectionen von 1—10%igen Lösungen von oxalsaurem Natron in das Gefässsystem im Ganzen, so lange die toxische Dose

[1]) Klostermann, Dissertatio inauguralis de acidi oxalici in organismum animalem efficacia experimentis novis illustrata. Berolini, die XVII. M. Febr. 1824.

[2]) Husemann, Handbuch der Toxikologie, 1862, p. 724.

[3]) Onsum, Virchow's Arch. Bd. 28, p. 233.

[4]) Cyon, Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin von Reichert und Du Bois-Reymond, 1866, p. 196.

noch nicht erreicht ist, unbeeinflusst. Bei letzterer sinkt er stark, kann jedoch durch künstliche Respiration noch mehrere Mal zu kurzem Ansteigen gebracht werden (Kobert & Küssner, Koch).

2. Der Puls bleibt bei Injectionen in das Gefässsystem lange an Frequenz unbeeinflusst; nur Arrhythmie und halbe Tage anhaltender Di- und Tricrotismus zeigen die Wirkung der in das Blut gelangten Natronoxalatlösung an. Bei toxischen Dosen verlangsamt sich der Puls dauernd. Wartet man bei der Vergiftung vom Magen, vom subcutanen Gewebe, von der Bauchhöhle oder vom Gefässsystem aus den Tod ab, so schlägt das Herz noch nach dem Tode. Verlängert man das Leben durch künstliche Respiration so lange, bis der Blutdruck nicht wieder steigt, so steht das Herz zwar still, aber sein Muskel ist noch erregbar (Kobert & Küssner, Koch).

3. Die Respiration bleibt bei der acuten Vergiftung bei nicht letalen Dosen unbeeinflusst; bei letzteren geht sie schnell auf Null herab, so dass der Tod durch Erstickung eintritt. Bei der chronischen und subacuten Vergiftung wird die Respiration dauernd verlangsamt und sub finem durch Parese der Athemmuskeln verflacht. Infarcte in den Lungen können bei jeder Vergiftungsart vorkommen, sind aber von untergeordneter Bedeutung (Kobert & Küssner, Koch).

4. Von Seiten des Nervensystems ist das erste Zeichen der acuten und chronischen Oxalatvergiftung das Eintreten eines schlafartigen Zustandes, indem das Thier auf mechanische Reize nur noch schwach reagirt, spontan aber keine Bewegungen macht, sondern gleichmässig athmend daliegt. Nöthigt man das Thier zum Gehen, so machen zunächst die hinteren Extremitäten, dann die vorderen ataktische Bewegungen, bis zuletzt complete sensible und motorische Lähmung eintritt. Dabei sinkt die Temperatur in excessiver Weise. Krämpfe fehlen bei der chronischen Vergiftung, bei der acuten treten sie dann und wann auf, anfangs klonisch, später tonisch, so dass man an eine Strychninvergiftung denken kann (Kobert & Küssner, Koch).

5. Veränderungen im Darmtractus brauchen, wenn die Vergiftung mit neutralem Oxalat ausgeführt wird, gar nicht zu entstehen, doch zeigt häufig die Schleimhaut des Magendarmcanals Incrustationen mit Calciumoxalat, in Form von Briefcouverts, rhombischen Säulen, Nadelnbüscheln oder Doppelkugeln (Koch).

6. Ein regelmässiges Vorkommen von Oxalatkrystallen in den Blutgefässen konnten Kobert & Küssner trotz der sorgfältigsten Untersuchung der verschiedensten Organe, selbst im Knochenmark und in Lymphdrüsen, nicht nachweisen.

7. Die vielfach erwähnte kirschrothe Verfärbung des Blutes konnten Kobert & Küssner bei Vergiftungen mit oxalsaurem Natron nicht wahrnehmen. Die spectroskopische Prüfung des Blutes hatte ein negatives Resultat.

8. Bei der acuten Intoxication mit letaler Dosis tritt, gleichgültig, ob die Vergiftung mit der Säure oder durch ein Natron- oder Kalisalz derselben herbeigeführt worden ist, und gleichgültig, ob das Gift eingenommen oder unter die Haut gespritzt wurde, im Urin eine stark reducirende Substanz auf, welche Kobert & Küssner nach allen Reactionen, die sie giebt, für Traubenzucker erklären. Daneben kann Eiweiss vorhanden sein.

9. Der Urin lässt weiter bei mikroskopischer Untersuchung ausser zahlreichen Cylindern gelegentlich Blutkörperchen (hauptsächlich bei chronischer Vergiftung) und ohne Ausnahme Oxalatkrystalle der verschiedensten Form erkennen. Diese Krystalle finden sich, und dieses ist bei Vergiftung mit neutralem Natriumoxalat die einzige charakteristische Leichenerscheinung, ausser im Darmcanal an zwei Stellen der Nieren, und zwar erstens in beliebigen Harncanälchen der Nieren, je nach der Zeit, die nach der Vergiftung verflossen ist, bald nur in den gewundenen, bald auch in den geraden (Kobert & Küssner, Koch). Unter diesen Krystallen sieht man in der Niere erstens die bekannte Oktaëderform des oxalsauren Kalks, ferner Nadeln oder lang ausgezogene Plättchen, die den sogenannten Wetzsteinformen ähnlich sehen. Sie liegen theils einzeln, theils zu Büscheln gruppirt und bilden den Uebergang zu den Garbenbüscheln, Dumbells und Doppelkugeln, oft wie mit einem Rahmen umgeben (im Centrum dunkel, an der Peripherie heller). Wo die Nadeln einzeln liegen, erscheinen sie farblos; sobald sie aber in Gruppen zusammen sind, zeigen sie einen gelblichen Farbenton, so dass sie Harnsäurekrystallen zum Verwechseln ähnlich sehen können. Sehr wichtig, namentlich vom gerichtlich-medi-

cinischen Standpunkt aus, ist eine zweite, ebenfalls auf Calciumoxalatkrystallen beruhende, fast constante ebenso der acuten wie der chronischen Vergiftung zukommende, aber noch kaum erwähnte Veränderung der Nieren. Es findet sich nämlich zwischen Rinde und Mark eingelagert, eine meist schon makroskopisch, stets aber mikroskopisch sichtbare weisse Zone, welche durch Infarcirung ganz bestimmter, an der Uebergangsstelle von der Rinde zum Mark gelegener Theile der secernirenden Nierenoberfläche durch Oxalat entsteht und die Diagnose einer Oxalsäurevergiftung absolut sicherstellt (Kobert & Küssner).

10. Aus den Untersuchungen von Koch an Kaltblütern geht hervor, dass ungefähr 10 mg Oxalsäure für einen mittleren Frosch von 25 g Körpergewicht tödtlich ist. Es treten dabei die Vergiftungssymptome in folgender Reihenfolge auf: Schwerfälligkeit der Bewegungen, Parese, Paralyse, allmählige Abnahme der Herzthätigkeit, schliesslich Herzstillstand; dabei wirkt das oxalsaure Natron primär lähmend auf das centrale Nervensystem, denn zu der Zeit des Eintritts der allgemeinen Paralyse ist ausnahmslos sowohl die directe als auch die indirecte Muskelerregbarkeit noch vorhanden. Die Versuche mit oxalsaurem Kali ergeben dieselben Symptome in derselben Reihenfolge.

11. Hinsichtlich der Frage, welche Stoffe im thierischen Körper in Oxalsäure übergehen und so Oxalsäurevergiftungen hervorbringen können, haben die Versuche von Kobert & Küssner ergeben, dass Oxamid zum Theil in Oxalsäure übergeht oder dass es wenigstens dem anatomischen Befunde nach chronische Oxalsäurevergiftung, d. h. Einlagerung einer weissen Zone zwischen Rinde und Mark zu bedingen vermag. Dasselbe gilt von der Parabansäure, welche selbst acute Vergiftungen hervorrufen kann, während die Verfasser durch Alloxan keine Vergiftung herbeizuführen vermochten.

Eine theilweise Bestätigung obiger Resultate, die Niere und den Harn betreffend, finden wir bei Ad. Lesser, bei Paul Sarganeck und A. Fränkel. Lesser sagt 1890 in einer Schrift, die anatomischen Veränderungen des Verdauungscanals durch Aetzgifte betreffend, Folgendes: „In einer vor etwa einem Jahre erschienenen interessanten Schrift gelangen Kobert & Küssner in Betreff des Leichenbefundes bei Oxalsäurevergiftung zu dem Resultate, dass die Nieren allein und ausschliesslich charakteristische pathognomonische Veränderungen darböten. Die Constanz der Nierenveränderungen, das Auftreten von oxalsaurem Kalk in den Harncanälchen kann ich vollauf bestätigen, selbst in dem letal geendeten Falle, den ich gesehen — der Tod trat ungefähr 15 Min. nach Einnahme von 15 g reiner Oxalsäure, gelöst in $^1/_2$—$^3/_4$ Liter Wasser, ein — fehlten dieselben nicht, ja sie waren in so grosser Menge in den gewundenen Harncanälchen vorhanden, dass an dem durch Zusatz von Kalilauge geklärten Schnitte schon makroskopisch über ihre Existenz kein Zweifel obwalten konnte.“

Dr. Paul Sarganeck theilt in seiner Inaugural-Dissertation (Ein Beitrag zur Oxalsäure-Intoxication. Berlin 1883) sechs Fälle von Oxalsäurevergiftung mit, in welchen Selbstmord beabsichtigt war. In fast allen Fällen fanden sich im Harn zahlreiche epitheliale und hyaline Cylinder, Blutkörperchen und Oxalkrystalle, sowie sehr viel Eiweiss. Nach Entfernung des letzteren reducirte der Harn noch sehr stark, ein Symptom, auf welches zuerst Kobert & Küssner aufmerksam gemacht haben, und welches an eine beträchliche Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes gebunden zu sein scheint. In der Epikrise erinnert Sarganeck daran, dass namhafte Autoren mit Unrecht alle Erscheinungen der Oxalsäurevergiftung von der Wirkung auf das Herz ableiten wollen. Die Krankengeschichten seiner sechs Fälle stimmen nämlich mit dieser Ansicht nicht überein, wohl aber mit den auf Experimenten basirenden Schlussfolgerungen von Kobert

& Küssner, nach welchen die Oxalsäure keine specifische Wirkung auf das Herz des Menschen ausübt, sondern nur die Wirkung anderer Säuren bedingt. Charakteristisch seien nur die gastrischen Erscheinungen und die Harnsymptome.

In dem Falle von Dr. A. Fränkel[1]) kam es zuerst zu Harnverminderung bis zur völligen Anurie. Am siebenten Tage trat nach erfolgter Besserung der Zustand der Polyurie ein. Es war also durch Verstopfung der Nieren durch Calciumoxalat die Harnsecretion fast vollständig unterdrückt, ein Sympton, auf welches auch Kobert & Küssner bereits aufmerksam gemacht haben. Hinsichtlich des mikroskopischen Nierenbefundes bei mit Oxalsäure vergifteten Kaninchen bestätigt Fränkel die Angabe von Kobert & Küssner, dass die Ablagerung der Oxalatkrystalle in der Rinde beginnt, dass die Malpighi'schen Kapseln jedoch frei bleiben.

Zum Schluss möchte ich noch zweier Schriften erwähnen, die im vollen Masse die Resultate von Kobert & Küssner, was den pathologischen Befund in den Nieren bei Oxalsäurevergiftung betrifft, bestätigen. Es ist das erstens die Inaugural-Dissertation von Alfred Mürset (Untersuchungen über Intoxicationsnephritis durch Aloin, Oxalsäure etc. Bern 1885) und zweitens die Schrift von J. Neuberger[2]) über Kalkablagerungen in den Nieren. Nach Neuberger's Untersuchungen documentirt sich die Oxalsäurevergiftung durch starke Ablagerung von oxalsaurem Kalk in den Nieren. Der oxalsaure Kalk färbt sich nicht wie die anderen Kalkablagerungen von Phosphaten und Carbonaten mit Hämatoxylin und unterscheidet sich dadurch wesentlich von ihnen.

Die Angaben der einzelnen Autoren über das Vorkommen von Calciumoxalatkrystallen im Blute bei der Oxalsäurevergiftung lauten verschieden. A. Russo-Gilberti[3]) hat darüber neue Versuche am Kaninchen angestellt. Bei Kaninchen wurde die Säure theils per os, theils intraabdominal applicirt und constatirt, dass es während des Lebens nur im Darme und den Nieren zur Krystallabscheidung kommt, im Blute und den anderen Organen aber niemals. Nach dem Tode jedoch bilden sich allmählig in den Blutgefässen und in beliebigen Organen Oxalatkrystalle aus. Man kann annehmen, dass die Bewegung des Blutes in den Gefässen der Abscheidung von Krystallen hinderlich ist, und dass das Calciumoxalat ausserdem durch saures Natriumphosphat in Lösung gehalten wird. Die Ausscheidung des Calciumoxalates findet durch die Galle, den Harn, den Speichel, den Darmsaft etc. statt. Die Form der Garbenbündelkrystalle findet sich nach R. überall da, wo der Raum eng ist (Harncanäle), während die der Briefcouverte sich in geräumigeren Höhlen (Nierenbecken, Harnblase) bildet.

Die Angabe von Kobert & Küssner, dass im Harn eine reducirende Substanz auftritt, wurde ausser von Sarganeck auch von E. Schäffer[4]) bestätigt. Es handelte sich um einen 19jährigen Ar-

---

[1]) Fränkel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1881, p. 466.

[2]) Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1890, p. 39.

[3]) Russo-Gilberti, Sulla sede di formazione dell' ossalato di calcio nell' organismo animale. Arch. per le scienze mediche 9, 1885, Nr. 4, p. 59.

[4]) Münchener med. Wochenschr. 1888, Nr. 23.

beiter, welcher in suicidialer Absicht für 25 Pfennig Oxalsäure genommen hatte, aber bei vollem Magen. Es erfolgte sofort heftiges Erbrechen; ferner wurde der Magen ausgespült. Dies rettete ihm das Leben. Die Symptome bestanden in Schmerzen im Rachen und Magen, 30 Min. nach der Einnahme schwerer Collaps mit kleinem, unregelmässigem, verlangsamtem Pulse, langsamer oberflächlicher Athmung und stundenlang anhaltender Benommenheit. Nach 2 Stunden heftige tonische und klonische Krämpfe, starke Steigerung der Sehnenreflexe, Anästhesien und Parästhesien und starker Hyperhidrosis an den anästhetischen Handtellern und Fusssohlen. 14 Tage lang bestanden Erscheinungen einer acuten toxischen Nephritis, bestehend in Albuminurie, Hämaturie, Krystallurie und Glycosurie. Gärungsprobe wurde mit dem Harn aber nicht angestellt.

Eine Aufzählung der älteren Fälle von Oxalvergiftung findet sich bei Kobert & Küssner. Seit dieser Zeit sind 32 neue Fälle hinzugekommen, deren Aufzählung ich mir ersparen kann, da sie bei H. Koppel[1]) sorgfältig zusammengestellt sind.

II. Ueber die Wirkung des neutralen oxalsauren Natrons.

Nachdem ich die Hauptresultate der wichtigsten Arbeiten über Oxalsäureintoxication mitgetheilt habe, gehe ich zu meinen eignen Versuchen über. Meine Versuche mit oxalsaurem Natron hatten den Zweck zu constatiren, ob auch bei diesem Gifte und zwar selbst bei stomachaler Application an ungefesselten Thieren wie bei der freien Oxalsäure Ausscheidung einer reducirenden Substanz, speciell von Glycose, im Harn auftritt, was mehrfach in Zweifel gezogen worden ist.

Versuch I. Einer Katze von 2950 g, deren Harn frei von Zucker war, d. h. bei der die Probe mit Fehling'scher Lösung und die Probe mit Wismuth negativ ausfielen, werden am 8. I. Morgens 2 ccm einer 2,5%igen Lösung von Natron oxal. neutr. (Merck) unter Milch ohne Fesselung verabreicht.

Am 10. I. 3 ccm derselben Lösung ebenfalls in Milch.
„ 12. „ 5 „ „ „ „ „
„ 13. „ wurde der Harn auf Zucker untersucht und ergab keine Spur von Reduction.
„ 14. „ 5 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 15. „ reducirte der Harn Fehling'sche Lösung, aber sehr schwach.
„ 16. „ 5 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 18. „ 8 „ „ „ „ „
„ 19. „ ergab der Harn, welcher vorher mit Bleiessig versetzt und filtrirt worden war, deutliche Reduction der Fehling'schen Flüssigkeit; die Wismuthprobe gelang ebenfalls.
„ 20. „ 10 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 21. „ 10 „ „ „ „ „
„ 22. „ 10 „ „ „ „ „

[1]) Koppel, Literarische Zusammenstellung der von 1880—1890 in der Weltliteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen durch Blutgifte. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891, p. 42—47.

Darauf wurde am 23. I. der Harn auf Zucker untersucht und ergab sowohl bei der Probe mit Fehling'scher Lösung wie bei der mit Wismuth Reduction. Auch die Gärungsprobe gelang. Quantitativ ergab die Titrirmethode mit Fehling'scher Lösung 1,1 % Zucker. Darauf wurde der Katze bis zum 29. I. kein Gift mehr gegeben und während der Zeit der Harn täglich auf Zucker untersucht. Er reducirte von Tag zu Tag schwächer. Am 29. I. war keine Spur von Reduction mehr wahrzunehmen.

Darauf wurde das Thier wieder mit Natriumoxalat gefüttert. Es bekam
am 30. I. 12 ccm derselben Lösung in Milch,
„ 1. II. 12 „ „ „ „ „

Der Harn reducirte bereits am 2. II. sowohl Wismuth als Fehling'sche Lösung. Es wurden weiter verabfolgt

am 4. II. 12 ccm,
„ 6. „ 12 „
„ 8. „ 15 „
„ 10. „ 16 „
„ 12. „ 16 „
„ 13. „ 16 „

Während der ganzen Zeit waren keine pathologischen Erscheinungen wahrzunehmen, ausser einem deutlich ausgesprochenen Durstgefühl.

Am 14. II. wurden etwa 60 ccm klaren, hellen Harns mit schwachsaurer Reaction aufgefangen und stehen gelassen. Es bildete sich ein kaum merkbarer Bodensatz, der mikroskopisch keine für oxalsauren Kalk charakteristischen Gebilde aufwies. Die Fütterungen wurden daher jeden zweiten Tag fortgesetzt mit je 20 ccm derselben Lösung in Milch.

Am 10. III. wurde der Harn wieder auf Zucker untersucht und ergab quantitativ 1,8 % Zucker. Von Krankheitserscheinungen nur starker Durst und Polyurie. Vom 10. III. bis 2. IV. bekam die Katze jeden zweiten Tag in derselben Weise 25 ccm derselben Lösung. Der Status blieb während der ganzen Zeit derselbe.

Am 3. IV. bekam die Katze 25 ccm derselben Lösung ohne Milch mittelst der Schlundsonde. Am Abend fühlte sich die Katze nicht wohl, und frass die ihr vorgestellte Milch nicht.

Am 4. IV. bekam die Katze wieder 25 ccm derselben Lösung ohne Milch mittelst Schlundsonde. Sie lag schläfrig da und frass nicht.

Am 5. IV. bekam sie wieder 25 ccm per os ohne Milch und starb am 6. IV. unbeobachtet. Im Ganzen bekam sie binnen 3 Monaten 777 ccm einer 2,5%igen Lösung oxalsauren Natrons, also 19,4 g reines neutrales oxalsaures Natron, d. h. etwa **6,5 g pro Kilo.**

Das Gewicht der Katze hatte während der 3 Monate um 120 g abgenommen.

Die Section ergab geringe Ecchymosen im Magen und stärkere Füllung der Gefässe im ganzen Darmtractus. In der Blase 5 ccm trüben Urins, der unter dem Mikroskop charakteristische Oxalatkrystalle aufwies. An den Nieren war makroskopisch in Folge starker Verfettung nichts Pathologisches wahrzunehmen.

Dieser Versuch zeigt, dass Katzen per os im Laufe der Zeit ganz enorme Dosen von Natriumoxalat vertragen, ohne abgesehen vom Harn irgend welche Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Der Harn jedoch enthält sehr bald nach Beginn der Vergiftung eine reducirende Substanz, welche unbedingt als Glycose angesprochen werden muss, da sie gärungsfähig ist. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass dies Traubenzucker ist. Somit ist also erwiesen, dass das von Kobert & Küssner beobachtete Eintreten von Glycosurie für Katzen auch bei Darreichung von neutralem oxalsaurem Natron per os Geltung hat.

Versuch 2. Eine Katze von 3200 g wurde fast in derselben Weise gefüttert wie die vorige, d. h. sie erhielt im Laufe von 3 und einem halben Monat 950 ccm einer 2,5%igen Lösung, d. h. im Ganzen circa 24 g reines oxalsaures Natron oder **7,5 g pro Kilo**; nur wurde die Fütterung immer mit viel Milch vorgenommen.

Fesselung fand nie statt. Die Katze lebt ohne jegliche Krankheitserscheinungen noch jetzt, d. h. im Mai, mit Ausnahme des bald nach der Fütterung aufgetretenen Diabetes. Die Fütterung begann Mitte Januar.

Dieser Versuch stimmt in seinen Ergebnissen sehr gut zu dem vorigen, d. h. auch hier wurde die Anwesenheit eines gärungsfähigen Zuckers im Harn monatelang beobachtet. Die Lösung des neutralen oxalsauren Natrons wurde beiden Katzen stets mit Milch verdünnt in den Magen eingeführt; wohl nur dadurch lässt sich die Thatsache, dass trotz der so grossen Mengen des Giftes bei den Thieren abgesehen von Diabetes keine Vergiftungssymptome auftraten, erklären. Hans Meyer[1]) dagegen behauptet bei ebenso ausgeführter Fütterung andere deutliche Vergiftungssymptome bei Katzen erzielt zu haben. Ich muss an der Richtigkeit meiner Beobachtungen festhalten.

Versuch 3. Kaninchen von 2400 g erhält am 8. I. 1 ccm einer 2,5%igen Lösung von oxalsaurem Natron subcutan.

Am 10. I.	wieder	1 ccm	derselben Lösung subcutan.	Allgemeinbefinden vortrefflich.
„ 14. „	„	1 „	„ „ „	
„ 16. „	„	2 „	„ „ „	
„ 18. „	„	3 „	„ „ „	
„ 23. „	„	5 „	„ „ „	
„ 25. „	„	5 „	„ „ „	
„ 27. „	„	6 „	„ „ „	
„ 29. „	„	6 „	„ „ „	
„ 1. II.	„	6 „	„ „ „	

Am 25. I. wird der Harn des Kaninchens aufgefangen und auf Zucker untersucht. Die Probe mit Fehling'scher Lösung wie die mit Wismuth und auch die Gärungsprobe fallen positiv aus. Der Harn enthält nur spärliche rosetten- und biscuitförmige Krystalle von oxalsaurem Kalk.

Am 2. II. traten bei dem bis dahin normal erscheinenden Kaninchen Krankheitserscheinungen auf: das Thier liegt ruhig im Käfig; die Bewegungen beim Aufrichten sind schwerfällig und unsicher.

Am 4. und 5. II. Status idem.

Am 6. II. liegt das Thier apathisch da und ist für äussere Reize wenig empfindlich.

Am 7. und 8. II. liegt das Kaninchen schlaff da, ist hinfällig und reagirt fast gar nicht auf Reiz.

Am 9. II. stirbt es in der Nacht unbeobachtet. Während der ganzen Zeit vom 25. I. hat es fast keinen Harn gelassen. Gewicht nach dem Tode 2100 g. Im Ganzen erhielt das Thier binnen 24 Tagen 0,9 g oxalsaures Natron subcutan, d. h. **0,37 g pro Kilo.**

Bei der Section makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen nur an den Nieren. Dieselben sind stark vergrössert; zwischen Mark und Rinde befindet sich die von Kobert & Küssner beschriebene weisse Zone deutlich ausgeprägt und erklärt die oben angegebene Anurie. Harnblase leer. Im Blute keine Krystalle nachzuweisen.

Dieser Versuch zeigt, dass auch beim Kaninchen das erste Vergiftungssymptom in Glycosurie besteht. Ob die Application des Giftes per os oder subcutan erfolgt, ist ganz gleichgültig.

Versuch 4. Taube von 330 g bekam oxalsaures Natron als Pulver in Pillenform zu 0,5 g pro dosi, täglich vom 29. I. bis 10. II. Von Glycosurie nichts wahrzunehmen. Die Taube wurde dann von einer Katze gebissen und daher am 10. II. getödtet.

---

[1]) Meyer, Ueber die Alkalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 304.

Die Section ergab keine pathologischen Erscheinungen. Die Nieren boten nichts Pathologisches. Das Thier erhielt binnen 14 Tagen 7,0 g Natriumoxalat, d. h. **21,0 g pro Kilo** und zeigte niemals irgend welche Vergiftungserscheinungen.

Versuch 5. Taube von 320 g bekommt am 28. I. von einer 2,5%igen Lösung von oxalsaurem Natron 1 ccm unter die Haut.

Am 29. I. 2 ccm.

Am 30. I. 2 ccm.

Am 1. II. sitzt die Taube mit ausgebreiteten Flügeln, frisst nicht und macht einen schläfrigen Eindruck.

Am 2. II. Status idem. Thier sehr schläfrig.

Am 3. II. findet man die Taube todt im Käfig.

Das Gewicht der todten Taube ist 315 g.

Section: Die Brustmusculatur linkerseits, wo injicirt war, sieht wie gekocht aus. An den Nieren findet sich nichts Auffälliges. Das Thier erhielt binnen 3 Tagen 0,125 g oxalsaures Natron subcutan, d. h. etwa **0,4 g pro Kilo** und ging daran in vier Tagen zu Grunde. Diabetes bestand nicht.

Diese fünf Versuche, welche als typisch gelten können, zeigen, dass Vögel per os gefüttert gegen neutrales Natriumoxalat ungemein unempfindlich sind, während sie bei subcutaner Application unter den Erscheinungen einer centralen Lähmung zu Grunde gehen. Bei Säugethieren, und zwar sowohl bei Pflanzen- als bei Fleischfressern tritt als erstes und constantestes Symptom Ausscheidung eines vergärbaren Zuckers im Harn auf. Die diesbezüglichen Angaben von Kobert & Küssner sind also durchaus richtig. Wie wir S. 133 gesehen haben, ist ja auch beim Menschen das Auftreten dieses Symptoms bestätigt worden, wenn gleich noch nicht für alle Fälle.

Was die Ursache des Auftretens von Zucker im Harn nach Verabreichung von Oxalpräparaten anbetrifft, so sind zwei Möglichkeiten nahe gelegt. Entweder ist es die directe Einwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze; oder die Annahme Rabuteau's[1]) besteht zu Recht, dass aus der Oxalsäure im Blute Kohlenoxyd gebildet werde, welche ihrerseits, also indirect eine Glycosurie bewirkt. Gegen diese letztere Ansicht spricht sich Gaglio[2]) aus in einer unter Schmiedeberg verfassten Schrift „Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im thierischen Organismus" aus. Er sagt, dass beim Durchleiten von oxalsäurehaltigem Blut durch frische thierische Organe eine Oxydation dieser Säure nicht stattfinde. Zweitens behauptet er, dass auch sehr kleine Mengen Oxalsäure wie 0,5—1,0 mg, sich nach subcutaner Injection bei einem Hunde, aus dessen Harn sich vorher keine Calciumoxalatkrystalle hatten darstellen lassen, aus dem Harn wieder gewinnen liessen. Dies spricht doch entschieden dafür, dass die Oxalsäure im Organismus die Bedingungen ihrer Oxydation zu Kohlenoxyd und dann zu Kohlensäure nicht findet und bei ihrem Durchgang durch den Organismus ebenso wie direct eingeführtes Kohlenoxyd activem Sauerstoff nicht begegnet. Auch R. Koch in seiner schon genannten Dissertation „Ueber die Wirkung der Oxalate" erlaubt sich den Schluss, dass höchstens ein geringer Theil der Oxal-

---

[1]) Rabuteau, Éléments de toxicologie et de médecine légale appliquée à l'empoisonnement. XII^e édition. Paris 1888.

[2]) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **22**, 1887, p. 235.

säure im Blute verbrannt werde. Da ferner auch Kobert & Küssner stets vergeblich nach Kohlenoxyd im Blute gesucht haben, so müssen wir die Rabuteau'sche Hypothese wohl fallen lassen und annehmen, dass die Oxalate an sich Glycosurie machen. Zum Verständniss dieses Diabetes möchte ich einiger Ansichten über die mit dem Namen Oxalurie bezeichnete Stoffwechselanomalie Erwähnung thun, da diese Krankheit eine gewisse Analogie mit unserm Oxal-Diabetes besitzt [1]).

Der normale Mensch soll nach Schultzen nur 0,1 g Oxalsäure als Kalksalz pro Tag ausscheiden. Nach Annahme der Mehrzahl der Autoren, welche der Oxalurie ihre Aufmerksamkeit bisher zugewandt haben, soll die mit dem Harn in abnorm grosser Menge ausgeschiedene Oxalsäure vorwiegend von unvollkommener Oxydation der Harnsäure herstammen und namentlich bei solchen Individuen anzutreffen sein, welche zu üppig leben und zu viel Fleisch consumiren, eine Theorie, deren Stütze in der Thatsache liegt, dass die ausserhalb des Körpers mit oxydirenden Agentien behandelte Harnsäure neben einigen anderen Substanzen auch Oxalsäure liefert.

Andere Autoren haben dagegen die excessive Einfuhr von Kohlehydraten, insbesondere von Zucker, als ursächliches Moment geltend gemacht und darauf hingewiesen, dass auch der Zucker bei langsamer Oxydation mit Salpetersäure Oxalsäure bilde.

Einer dritten Gruppe von Autoren scheint festzustehen, dass allein schon der übermässige Genuss kohlensäurehaltiger Getränke sowie aller derjenigen vegetabilischen Substanzen, welche bei ihrer Verbrennung reichlich CO_2 bilden, die Oxalsäureausscheidung zu steigern imstande sei.

Arnaldo Cantani [2]), einer der bekanntesten Autoren auf diesem Gebiete, hält es, und damit kommen wir zu einer vierten Theorie, für möglich, dass nicht nur der durch die Nahrung eingeführte Zucker sondern auch der im Organismus selbst erzeugte, vom Stoffwechsel der Albuminate herrührende Zucker bei vielen in Rede kommenden Individuen die Quelle der Oxalurie sei. Mit Rücksicht auf diese unvollkommene Verbrennung resp. anormale Zersetzung des Zuckers, dessen Oxydation statt wie im gesunden Organismus, bis zur Kohlensäure- und Wasserbildung fortzuschreiten, hier auf einer höheren Stufe stehen bleibt, bietet die Genese der Oxalurie eine gewisse Analogie mit einer bestimmten Art des Diabetes mellitus. Eine Bestätigung dieser Ansicht finden wir bei Ralfe [3]) und F. W. Beneke [4]). Nach diesen beiden Autoren besteht ein constantes Abhängigkeitsverhältniss zwischen dem Auftreten reichlicher Mengen von Oxalsäure und einer Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge im

---

[1]) Betreffs historischer Angaben über diese, wie ich wohl weiss, von deutschen Klinikern nicht anerkannte Krankheitsform verweise ich auf die Arbeit von Kobert & Küssner (p. 210). Betreffs der Stellung der physiologischen Chemiker dazu sei auf Hoppe-Seyler's physiologische Chemie p. 825 verwiesen. Von der durch Zufuhr oxalathaltiger Nahrung entstehenden Oxalurie sehe ich selbstverständlich hier zunächst ab.

[2]) Arnoldo Cantani, Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten, Bd. 2, 1880.

[3]) Ralfe, Ueber Oxalurie. Lyon méd. 1882, Nr. 17, p. 270.

[4]) Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels, 1884.

Organismus. Auch Neidert[1]) und Fonlerton[2]) sehen das Auftreten von Oxalsäure als Ausdruck eines verzögerten Umsatzes im Stoffwechsel an. Sowohl Cantani, wie Ralfe und Neidert weisen darauf hin, dass Diabetes häufig gleichzeitig mit Oxalurie besteht, oder auch mit derselben alternirt. Ein wahrhaft classischer Fall von alternirendem Auftreten von Diabetes und von Oxalurie ist von Fürbringer[3]) beschrieben worden. Nach Petteruti[4]) geht sogar Diabetes der Oxalurie stets voraus.

In der Norm besitzt der Organismus des Menschen und überhaupt sämmtlicher Carnivoren, wie bekannt, die Fähigkeit, die dem Körper zugeführten oder beim Stoffwechsel als intermediäre Producte aus Eiweiss, Kohlehydraten oder Fetten entstehenden Säuren durch Ammoniak zu neutralisiren, vorläufig unschädlich zu machen und dann weiter zu verbrennen resp. rasch auszuscheiden. Jedoch hat natürlich diese Fähigkeit ihre Grenzen, und so kann es kommen, dass bei einer excessiven Steigerung der Säureproduction das im Körper vorhandene resp. gebildete Ammoniak nicht mehr ausreicht, um den deletären Einfluss der gebildeten Säuren zu compensiren, und dass in Folge dessen die Zeichen einer Säureintoxication zu Tage treten. Die von Stadelmann[5]) aufgestellte Hypothese, dass das Wesen des Coma diabeticum in einer Säureintoxication des Organismus zu suchen sei, hat daher viel für sich. Es giebt nämlich Fälle von Diabetes mellitus, welche sich durch eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung mit dem Urin auszeichnen, und wo in letzterem gleichzeitig eine früher unbekannte Säure vorhanden ist. Stadelmann hat diese Säure als Crotonsäure angesprochen; nach den Untersuchungen von Minkowski[6]) und von Külz handelt es sich jedoch um β-Oxybuttersäure, eine Verbindung, welche sich bei der Destillation leicht in α-Crotonsäure zersetzt. Daneben mögen sich dann auch noch andere Fettsäuren in dem Harn vorfinden. Das Verhältniss zwischen der Säure und Ammoniakausscheidung denkt sich Stadelmann derart, dass die Säure das Primäre ist und die Ammoniakausscheidung veranlasst.

Nun wirkt aber jede Herabsetzung der Blutalcalescenz, gleichgültig ob sie durch eine Säure oder durch andere Processe herbeigeführt worden ist, an sich oxydationshemmend und kann dadurch ihrerseits die Verbrennung z. B. des Blutzuckers hindern und Diabetes bewirken. So kommt es, dass z. B. Blausäure und Cyankalium in Folge ihrer oxydationshemmenden Wirkung nicht selten Glycosurie sowie Auftreten von Milchsäure im Harn veranlassen. Wir dürfen also sagen,

---

[1]) Neidert, Oxalurie und nervöse Zustände. Münchener med. Wochenschr. 1890, p. 34.

[2]) Fonlerton, On the association of oxalate of lime in the urine with haematurie or haemoglobinurie. Lancet Oct. 4, 1890, p. 709.

[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 16, p. 499.

[4]) Petteruti, Oxalurie, Berlin 1887; ref. in Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1887, p. 202.

[5]) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 419.

[6]) Minkowski, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18, 1894, p. 35. Später hat M. diese Säure auch im Blute nachweisen können. Siehe darüber auch Fr. Kraus, Ueber die Alcalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10, 1889, Heft 2.

dass jede Alcalescenzherabsetzung des Blutes Diabetes veranlassen kann. Eine solche künstliche Alcalescenzherabsetzung des Blutes hat nun H. Meyer[1]) bei Katzen, die mit Milch und Fleisch gefüttert wurden, durch neutrales oxalsaures Natron erzielt. Das Gift wurde subcutan applicirt oder durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Damit ist der Schlüssel zu dem von Kobert & Küssner sowie von mir beobachteten Diabetes gefunden:

Wir haben durch die Vergiftung der Thiere mit neutr. oxalsaurem Natron eine Alcalescenzherabsetzung des Blutes erzeugt, die sich durch Auftreten von Zucker im Harn äussert. Nebenbei wird wohl auch Milchsäure, die Meyer im Blute fand, im Harn zur Ausscheidung kommen. Es ist klar, dass dieser Oxaldiabetes in noch viel höherem Grade auftreten muss, wenn nicht neutrale Oxalate, sondern saure oder gar freie Säure genommen wird, wie dies bei Selbstmordversuchen gewöhnlich der Fall ist. Selbstverständlich hat die Therapie neben Fntfernung des Giftes für Erhöhung der Blutalcalescenz zu sorgen.

III. Ueber die Wirkung des malonsauren Natrons.

Die Frage, die mich weiter interessirte, war folgende: Wenn die Oxalsäure und ihr neutrales Natriumsalz heftige Gifte sind, wie verhält sich dann die Malonsäure, welche sich von der Oxalsäure nur durch die Einschaltung der Methylengruppe unterscheidet.

Aus einer Untersuchung von J. F. Heymans[2]) „über die relative Giftigkeit der Oxal-, Malon-, Bernstein- und Brenzweinsäure, sowie ihrer Natriumsalze" geht hervor, dass für die Oxalsäure die letale Dosis 1 cg für einen mittleren Frosch von circa 25 g ist; für die Malonsäure 2 cg, die Bernsteinsäure 4,5—5,0 cg, für die Brenzweinsäure 6,0—6,5 cg. Unterhalb dieser angegebenen Dosen schädigen die Säuren die Frösche, tödten sie aber nicht. Das neutrale oxalsaure Natrium ist ebenso sehr giftig; es tödtet einen Frosch bei einer Dosis von 1,25—1,50 cg des Salzes, entsprechend ungefähr 1 cg der freien Säure. Das malonsaure Natrium, dessen freie Säure bei 2 cg anfängt letal zu wirken, tödtet noch nicht bei einer Dosis von 21 cg des Salzes, entsprechend 15 cg der freien Säure. Ein gleiches Abnehmen bemerkt man beim bernsteinsauren und brenzweinsauren Natrium. 3 ccm einer 5%igen Lösung von freier Bernsteinsäure, durch Natriumcarbonat neutralisirt, lassen das Thier weiter leben, obwohl auf diese Weise in den Organismus mehr Molecüle dieser Salze eingeführt worden sind, als sich unter normalen Verhältnissen im Froschorganismus NaCl-Molecüle befinden.

---

[1]) H. Meyer, Studien über die Alcalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 304.

[2]) J. F. Heymans, Archiv für Physiologie, herausgegeben von Emil Du Bois-Reymond, 1889, p. 168.

Aus diesen Experimenten folgt, dass ein gewisser Gegensatz der Wirkung des oxalsauren Natriums und der Salze der 3 höheren homologen Säuren besteht: die Salze nehmen in der Reihe nach oben zu nach Heymans in ihrer Giftigkeit so stark ab, dass ihnen kaum der Begriff eines Giftes noch zukommt.

Heymans experimentirte aber nur an Fröschen. Ich stellte daher wenigstens einen Versuch am Warmblüter an.

Versuch 6. Am 20. II. wurden einem Hunde von 9 kg 25 ccm einer 10%igen Lösung von malonsaurem Natrium in die rechte Vena femoralis injicirt. Es traten keine Vergiftungserscheinungen ein; der Hund fühlte sich wohl, war munter; nach 2 Stunden etwa wurden circa 100 ccm Harn vom Hunde aufgefangen; der Harn enthielt weder Zucker noch Krystalle. Am nächsten Tage wurden dem Hunde 35 ccm derselben Lösung in die linke Vena femoralis injicirt; auch diesmal waren absolut keine Vergiftungssymptome weder sofort noch später wahrzunehmen. Im Ganzen wurden 60 ccm der 10%igen Lösung von malonsaurem Natrium injicirt, d. h. also 6 g der reinen Substanz, entsprechend etwa **0,7 g pro Kilo.**

Der Versuch zeigt, dass das malonsaure Natron sich vom oxalsauren in seinen Wirkungen wesentlich unterscheidet: das oxalsaure Natron ist ein starkes Gift, das malonsaure in erheblicher Dose ganz ungiftig, und zwar selbst bei Einspritzung ins Blut. Die Angaben von Heymans haben also nicht nur für Kaltblüter Gültigkeit sondern auch für Warmblüter. Oxalsäure und Malonsäure enthalten beide je zweimal den Complex CO. OH; da die Oxalsäure überhaupt weiter nichts enthält als dieses Radical zweimal, so kann die Verschiedenheit der Wirkung beider Säuren doch nur darauf beruhen, dass bei der Oxalsäure die beiden CO-Gruppen direct mit einander verbunden und dadurch schwer zerstörbar gemacht sind, während bei der Malonsäure der leicht verbrennliche Atomcomplex CH_2 dazwischen gelagert ist. Falls diese Anschauung richtig ist, so müssen alle Derivate der Oxalsäure, welche den Complex CO—CO enthalten, ebenfalls giftig sein. Wir wollen daher zwei dieser Derivate nachstehend untersuchen.

IV. Ueber die Wirkungen der Salze der Oxalursäure.

Ich gehe zunächst zu den Versuchen mit Oxalursäure über, deren Wirkung bisher pharmakologisch überhaupt noch nicht eingehend untersucht worden ist. Dieselbe hat die Formel:

$$\begin{array}{l} CO - NH - CO - NH_2 \\ | \\ CO - OH \end{array}$$

Sie ist in minimalen Mengen im normalen Harn nachgewiesen worden (Schunck und Neubauer). Ob sie bei Krankheiten vermehrt sein kann, ist nicht untersucht. Sie bildet sich leicht unter Wasseraufnahme aus der Parabansäure z. B. beim gelinden Erwärmen mit Säuren.

$$\underbrace{C_3H_2N_2O_3}_{\text{Parabansäure}} + H_2O = \underbrace{C_3H_4N_2O_4}_{\text{Oxalursäure.}}$$

Sie ist ein weisses, sauer schmeckendes und sauer reagirendes, in H_2O schwer lösliches Krystallpulver; sie zerfällt namentlich unter der Einwirkung von Säuren leicht in Oxalsäure und Harnstoff

$$\underbrace{C_3H_4N_2O_4}_{\text{Oxalursäure}} + H_2O = \underbrace{C_2H_2O_4}_{\text{Oxalsäure}} + \underbrace{CH_4N_2O}_{\text{Harnstoff.}}$$

Mit Basen bildet die Oxalursäure Salze. Die oxalursauren Alcalien sind in H_2O löslich; die übrigen Salze schwer löslich oder unlöslich. Das zugängigste und bequemste der Salze, das oxalursaure Ammonium, mit dem ich meine Versuche anstellte, verdanke ich zum Theil der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. C. Schmidt. Dieses Präparat ist noch von Justus Liebig selbst dargestellt worden und ist prachtvoll. Es bildet seidenglänzende, lange, an den Enden zugespitzte Prismen, die sich zu schönen Doppelbüscheln oder zu mehr oder weniger vollständigen Rosetten anordnen. Es löst sich in kaltem H_2O leichter als die Säure; in heissem H_2O und heissem Alkohol nimmt die Löslichkeit zu.

Versuch 7. Am 15. II. 1891 wurden einer Katze von 3200 g 5 ccm einer Lösung von oxalursaurem Ammon in H_2O, von denen jeder ccm 0,04 g Substanz enthielt, in die rechte Vena jugularis injicirt. Es wurden also im Ganzen 0,2 g oxalursaures Ammon injicirt, d. h. **pro Kilo 0,06 g.** Das Allgemeinbefinden des Thieres wurde durch die Einspritzung nicht alterirt. Der Harn der Katze, welcher am 14. II. aufgefangen worden war und auf Zucker untersucht wurde, reducirte nicht.

Am 16. sowohl wie am 18. II. ergab dagegen die Harnprobe eine grosse Menge Zucker; sowohl die Fehling'sche Lösung wie Wismuth wurden reducirt; auch die Gärungsprobe fiel positiv aus. Das Thier fühlte sich dabei aber munter, nur trank es Milch in grossen Mengen

Am 18. II. wurde der Harn auf Oxalsäure resp. auf Oxalursäure untersucht: 50 ccm Harn wurden mit HCl versetzt und erwärmt, damit sich die eventuell vorhandene Oxalursäure in Oxalsäure und Harnstoff spalte; darauf wurde eine concentrirte Aetzkalklösung zum Harn überschüssig zugesetzt; es bildete sich ein voluminöser Niederschlag, der offenbar phosphorsaure Salze sowie die eventuell vorhandenen Calciumsalze der präformirten und der entstandenen Oxalsäure, welche bei alcalischer Reaction unlöslich sind, enthielt; dieser Niederschlag wurde abfiltrirt, der Rückstand mit Essigsäure versetzt, um die Phosphate zu lösen, und der nachgebliebene Theil des Rückstandes mit H_2O abgespült und über Nacht stehen gelassen. Der Bodensatz wird auf oxalsaure Salze mikroskopisch untersucht; es ergeben sich in demselben jedoch keine Krystalle von Calciumoxalat.

Am 22. II. wurde der Harn wieder auf Zucker untersucht; es war jetzt jedoch kein Zucker mehr vorhanden.

Am 9. III. wurden demselben Thiere 21 ccm einer 1%igen Lösung von oxalursaurem Ammon in die linke Vena jugularis injicirt, d. h. im Ganzen 0,21 g reines oxalursaures Ammon und **pro Kilo 0,07 g.**

Am nächsten Tage schon trat starker Diabetes ein und dauerte 3 Tage ungeschwächt an. Erst am 4., 5. und 6. wurde er allmählig schwächer und schwand am 7. Tage gänzlich.

Am 3. IV. wurde der Harn nochmals untersucht; er reducirte nicht; nun wurden der Katze am 3. IV. 1,0 g oxalursaures Ammon, in Milch verrührt, mittelst Schlundsonde eingeführt, d. h. **pro Kilo 0,31 g.**

Am 4. IV. wieder 1,0 g in derselben Weise } unter Milch per os.
„ 5. „ „ 1,0 „ „ „ „ }

Täglich wurde der Harn untersucht und ergab stets starke Reduction.

Auch am 8. IV. wurde der Harn auf Zucker untersucht und ergab noch immer einen deutlichen Ausschlag: quantitativ befand sich darin noch 0,8 % Zucker, und zwar gärungsfähiger.

Dieser Versuch ist von erheblichem Interesse, denn er zeigt uns, dass das oxalursaure Ammon in Dosen von 0,06—0,07 g pro Kilo Körpergewicht von der Vene aus und in Dosen von 0,31 g pro Kilo vom Magen aus, ohne irgend welche sonstigen Störungen zu machen, bei Katzen wirkliche Glycosurie hervorruft, die länger als drei Tage anhält. Bei Anwendung derselben Dosen von Phloridzin ist der auftretende Diabetes weniger extensiv. Die oxalursauren Salze übertreffen also an Extensität der Wirkung das Phloridzin.

Unsere Voraussetzung, dass die oxalursauren Salze, da sie die CO—CO-Gruppe enthalten, wirksam sein müssten, hat sich also bewahrheitet. Ich kann die Vermuthung nicht unterdrücken, dass es vielleicht Fälle von Diabetes bei Menschen giebt, welche auf Vorhandensein von oxalursauren Salzen im Blute beruhen; jedenfalls möchte ich durch diese Zeilen die Diabetesspecialisten veranlassen, auf das Vorkommen dieser halbvergessenen Substanz im Harn etwas mehr zu achten, als dies bisher der Fall gewesen zu sein scheint.

Gerade die Extensität des Oxalurdiabetes legte die Möglichkeit nahe, die Wirkung antidiabetischer Mittel zu erproben. Unter diesen nimmt das Syzygium-Extract jetzt die erste Stelle ein. Ich will daher auf dasselbe etwas näher eingehen.

Syzygium Jambolanum ist ein Baum aus der Gruppe der Eugenoideae (Familie der Myrtaceae) und wächst in heissen Gegenden Amerikas, Ostindiens und Ostasiens. In Ostindien ist er unter dem Namen Djüat oder Djüet bekannt; in Java unter dem Namen Djamalang. Die Früchte desselben sind der Form und dem Geschmack nach unseren Aepfeln ähnlich. Die getrockneten Samen sind erbsengross, dunkelbraun und krümeln leicht.

Im Jahre 1883 erschien ein Artikel von B. B. Lyons[1]), in welchem unser Baum mit dem Namen Jambu Assu bezeichnet wird. Diese Arbeit enthält 7 Abbildungen und giebt nicht nur eine pharmakognostische Analyse der Pflanze, sondern auch eine chemische, welche aus dem Laboratorium von Parke, Davis & Comp. stammt. Der Inhalt der Arbeit ist kurz folgender.

Unter dem Namen Jambu Assu benutzt man in Brasilien die sämmtlichen Theile einer wahrscheinlich strauchartigen Pflanze, die nach Lyons fälschlich als zu den Piperaceae gehörig bezeichnet wird. Das Mittel wird als Stimulans und Abortivum gerühmt. Es liessen sich darin 4 Körper nachweisen: 1. Eine krystallisirbare neutrale Substanz, erhalten durch Extraction mit Petroleumbenzin. Sie ist in kochendem Wasser schwer löslich, leicht dagegen in Alkohol und Chloroform. 2. Ein bitter schmeckendes Alkaloid, dem Lyons jedoch eine medicinische Bedeutung nicht zuschreibt. 3. Eine Säure, welche mit Harnsäure Aehnlichkeit haben soll. 4. Ein Oelharz von brennendem Geschmack, welches die Wirkung der Droge ausmachen soll und in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich ist.

Ein weiterer orientirender Artikel über Syzygium Jambolanum findet sich in Geissler-Möller's Real-Encyklopädie der gesammten Pharmacie[2]). Nach ihm kommen die Früchte dieser Droge unter dem Namen Jambul auch als Jamun, Navel oder Kalajam in den Handel. Die Samen enthalten nach Elborne[3]) 0,3 % Harz, eine Spur ätherisches Oel, 1,6 % Gerbsäure, 1,2 % Albumin, 2,7 % lösliche Extractivstoffe. Holfert[4]) gab an, die Droge stamme von Jambolifera pedunculata W., die zu noch einer anderen Pflanzenclasse

---

[1]) Lyons, Therapeutic Gazette Bd. 7, 1883, p. 449; ref. in Zeitschr. d. österr. Apoth.-Ver. 1884, Nr. 8.

[2]) Geissler-Möller, Bd. 9, 1890, p. 575.

[3]) Elborne, Pharm. Journ. Transact. 1888, p. 921.

[4]) Holfert, Pharm. Centralhalle 1889.

gehören. Wender[1]) wies dagegen nach, dass die Früchte unbedingt von Syzygium Jambolanum stammen. Die erste genaue Beschreibung der Rinde findet sich in Möller's Anatomie der Baumrinden (1882).

Bamatvola[2]) hat im Jahre 1883 als erster die Samen unserer Droge als ein brauchbares Mittel gegen Diabetes mellitus in Dosen von 0,3 g vierstündlich erkannt. In 3 Fällen sah er eine entschiedene Besserung eintreten. Seit dieser Zeit sind namentlich von amerikanischen und englischen Autoren Fälle von Diabetus mellitus veröffentlicht, die durch das Syzygium Jambolanum günstig beeinflusst wurden. So hat Clacius[3]) bei 3 Patienten Besserung durch dieses Mittel erzielt. Claudwell[4]) hat 4 Fälle von Besserung verzeichnet. Kindsburg[5]) hat einen Fall von Diabetes mellitus veröffentlicht, der unter dem Einfluss dieses Mittels völlig genas. Robert Saundby[6]) hat gefunden, dass das Syzygium Jambolanum in Dosen von 0,3 g vierstündlich in der That bei einigen Fällen von Diabetes brauchbar war, aber nicht bei allen, denn von 8 Patienten hatten sich 3 gebessert, aber 5 verschlechtert. E. H. Fenwick theilte in der Lancet vom 8. October 1887 mit, dass bei Diabetes insipidus die Droge werthlos ist, bei Diabetes mellitus dagegen recht brauchbar, namentlich bei sloughing wounds, indem die Wunden unter Schwinden des Diabetes heilen. W. H. Morse[7]) berichtet im Maryland Medical Journal, dass er das Pulver der Rinde und den Samen in Dosen von 3mal täglich 0,3 g angewandt hat. Das Mittel reize die vasomotorischen und Reflexfunctionen des Rückenmarks, steigere den Blutdruck und begünstige die Nierencirculation. Bisweilen mache es Nausea. Bei Diabetes vermindere es das spec. Gewicht und die Menge des Harns durch Beseitigung des Zuckers. Im December 1888 veröffentlichte Georg Mahomed im Practitioner einen Fall, in dem ein Diabetes binnen einer Woche durch unser Mittel zum Verschwinden gebracht wurde. Beim Aussetzen des Mittels trat der Zucker wieder auf, um durch das Mittel wieder von Neuem zum Verschwinden gebracht zu werden. Ebenso günstige Resultate mit diesem Mittel berichteten Bernhard Schuchardt[8]) und Quirini[9]). Auch aus den Untersuchungen von Th. Wetzke[10]) und Vordermann[11]) geht hervor, dass der Gebrauch dieses Mittels bei Diabetes den Zuckergehalt im Harn herabzudrücken und oftmals zum Verschwinden zu bringen vermag. Das Mittel wurde von Patienten gut vertragen, begünstigte sogar das Allgemeinbefinden und hob den Kräftezustand. Auch Lewaschew[12]) und Rosenblatt[13]) haben bei Diabetes-Kranken das Mittel mit grossem Erfolge angewandt.

Die Misserfolge von Jawein[14]) und von Fichtner[15]) mit diesem Mittel sind wohl darauf zu beziehen, dass die Aetiologie und das Wesen des Diabetes mellitus nicht in allen Fällen einheitlich ist, oder auch darauf, dass das Mittel häufig gefälscht in den Handel kommt.

Der Einzige, welcher das Mittel an Thieren studirte, ist C. Gräser[16]), welcher an Hunden den Phloridzindiabetes damit zu fast völligem Schwund brachte.

Es lag nahe, Gräser's Versuche an der Katze von Versuch 7 zu wiederholen. Ich benutze ein von Kühn in London aus wirklich

---

1) Wender, Zeitschr. d. österr. Apoth.-Ver. 1890.
2) Bamatvola, Medical Reporter, London 1883.
3) Clacius, Med. Journal und Examiner, Chicago 1885.
4) Claudwell, Medical Age Bd. 4, 25. Mai 1886.
5) Kindsburg, The British Medical Journal, März 1887.
6) Saundby, Lancet, October 1887.
7) Morse, Therapeutic Gazette Bd. 11, 1887, p. 830. (Nur Referat.)
8) Schuchardt, Correspondenzbl. f. d. allg. ärztl. Verein von Thüringen 1888, Nr. 11.
9) Quirini, Pharm. Post 1888.
10) Wetzke, Chemiker-Zeitung 1889, Nr. 101, p. 1671.
11) Vordermann, Wojenno-medizinsky Journal 1889, Juli. Russisch.
12) Lewaschew, Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 8.
13) Rosenblatt, Wratsch 1890, Nr. 45, p. 1018. Russisch.
14) Jawein, Wratsch 1889, Nr. 47, p. 1029. Russisch.
15) Fichtner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 45, 1889, p. 112.
16) Gräser, Centralbl. f. klin. Med. 1889, Nr. 28.

echter Droge (allen Theilen der Pflanze) dargestelltes fast trocknes Extract.

Versuch 7; Fortsetzung. Am 8. IV. hatte die Untersuchung des Harns bei der Katze 0,8 % Zucker ergeben. An demselben Tage wurden der Katze 5 g Extr. Syzygii Jambolani verabfolgt. Das Mittel, eine schwarze Masse darstellend, wurde, mit H_2O verrührt, vermittelst der Schlundsonde eingeführt.

Am 9. IV. ergab die Untersuchung des Harns nur 0,12 % Zucker.

Es war also der Zuckergehalt des Harns im Verlauf eines Tages bei Einführung von Syzygium Jambolanum von 0,8 % auf 0,1 % herunter gegangen. Ohne das Mittel wäre die Abnahme viel geringer gewesen.

Darauf wurde der Katze am 9. IV. Abends wieder oxalursaures Ammon gegeben und zwar 2,0 g, aber kein Extract.

Am 10. IV. ergab die Untersuchung des Harnes 1,5 % Zucker. Jetzt wurden der Katze (am 10. IV. Abends) wieder 5 g Extr. Syzygii Jambolani in derselben Weise verabfolgt und am 11. IV. der Harn auf Zucker untersucht; es war weder in der Portion Harn vom Vormittag noch in der vom Nachmittag Zucker quantitativ nachzuweisen.

Hier war unter dem Einfluss des Gegenmittels der Zuckergehalt von 1,5 % auf 0 im Verlauf eines einzigen Tages herabgegangen, was ohne das Mittel undenkbar ist.

Am 12. IV. bekam die Katze wieder 2 g oxalursaures Ammon, und der Procentgehalt des Zuckers am 13. IV. war 1,6 %. Es wurde diesmal kein Syzygium Jambolanum verabfolgt, und der am 14. IV. auf Zucker untersuchte Harn ergab 1,54 % Zucker.

Ohne das Gegenmittel war der Zuckergehalt im Verlaufe eines Tages nur um 0,06 % heruntergegangen, mit Hülfe des Mittels aber um 1,5 %. Dieser Versuch scheint mir die Berechtigung zu geben, das Syzygium-Extract den Collegen in der Praxis angelegentlichst bei Diabetes zu empfehlen: Wie es gegen den Phloridzin- und gegen den Oxalurdiabetes hilft, so wird es auch gegen viele Formen von Diabetes beim Menschen sich nützlich erweisen. Auch die reichhaltige oben angeführte Casuistik spricht ja dafür.

Am 15. IV. wurde der Harn der obigen Katze qualitativ auf Zucker untersucht und er ergab noch einen deutlichen Diabetes.

Am 17. IV. fand sich auch Zucker, jedoch viel weniger.

Am 19. IV. war der Zucker fast ganz verschwunden.

Vom 20. IV. ab wird die Katze mit relativ grossen Mengen oxalursauren Ammons gefüttert, um eventuell eine pathologische Veränderung oder schwerere Intoxicationserscheinungen zu erzielen. — Während der ganzen Zeit des Versuches war die Nahrung eine möglichst gleichmässige. Sie bekam vom 20. IV. bis zum 1. V. täglich 1,0 g oxalursaures Ammon; aber es traten ausser dem Diabetes keine krankhaften Erscheinungen auf. Am 8. V. war der Diabetes wieder geschwunden. Jetzt wurde die Katze getödtet.

Der Sectionsbefund fiel negativ aus. Die Nieren waren normal. Das Gewicht der Katze hatte um 200 g abgenommen.

Versuch 8. Kaninchen von 2500 g bekam am 23. III. 0,3 g oxalursaures Ammon in die rechte Vena jugularis gespritzt, blieb aber scheinbar ganz normal. Am folgenden Tage reducirte der aufgefangene Harn stark, und es konnte Zucker qualitativ mit Kupfer und Wismuth nachgewiesen werden. Die Gärungsprobe fiel ebenfalls positiv aus.

Am 28. III. war keine Spur von Zucker im Harn mehr nachzuweisen. Am 5. V. starb das Kaninchen ohne wahrnehmbare Ursache.

Der Sectionsbefund war völlig negativ. Keine sichtbaren Veränderungen der Nieren.

Diese beiden Versuche zeigen, dass das oxalursaure Ammon bei Katzen und Kaninchen einen 4—7 Tage anhaltenden Diabetes hervorruft, während andere Vergiftungserscheinungen dabei zunächst ganz zu fehlen pflegen. Ganz dasselbe gilt bekanntlich auch vom Phloridzin: auch dieses macht meist keine sonstigen Störungen. Bei beiden ist also die Glycosurie eine Primärwirkung, welche nicht etwa durch schwere vasomotorische Störungen bedingt ist, sondern die als eine genuine Stoffwechselalteration aufgefasst werden muss.

V. Ueber die physiologischen Wirkungen des Oxamids.

Auf dem Congress für innere Medicin zu Berlin im Jahre 1889 haben W. Ebstein und A. Nicolaier überaus interessante Mittheilungen über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen durch Oxamid gemacht. Da bis zum Januar 1891 auf diese Publication hin keine eingehendere Arbeit im Druck erschienen war, entschloss ich mich auf Rath Prof. Kobert's, ebenfalls Untersuchungen mit Oxamid anzustellen, da ich von dieser Substanz von vornherein anzunehmen geneigt war, dass sie ebenfalls Glycosurie machen werde, wofern sie überhaupt resorbirt wird. Erst als ich mit meinen Versuchen bereits fertig war, erschien im Verlage von Bergmann in Wiesbaden, von obengenannten Autoren eine Monographie „Ueber die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen“. Ich musste daher leider die ausführliche Arbeit obiger Autoren bei meinen Versuchen unberücksichtigt lassen, was aber insofern ohne Schaden geschehen konnte, da diese beiden Autoren den Oxamiddiabetes, auf welchen es mir ankam, nicht berücksichtigt haben.

Das chemisch reine Oxamid, welches ich bei meinen Versuchen benutzte, war von Merck bezogen und stellt ein geruch- und geschmackloses weisses Pulver dar von krystallinischer Beschaffenheit. Das Oxamid hat die Formel $\begin{matrix} CO.NH_2 \\ | \\ CO.NH_2 \end{matrix} = C_2H_4N_2O_2$ und ist erst in 10000 Theilen kalten Wassers löslich; in heissem ist es etwas löslicher, in Säuren unlöslich. Man sollte daher meinen, es werde überhaupt nicht resorbirt; indessen haben bereits Kobert und Küssner 1878 bewiesen, dass es nicht nur resorbirt wird, sondern dass es auch Giftwirkungen entfaltet.

Versuch 9. Einer Hündin von 6300 g werden am 7. II. 1891 2,0 g Oxamid in Milch fein verrührt mittelst Schlundsonde in den Magen applicirt, nachdem vorher die völlige Gesundheit des Thieres und namentlich das Fehlen von Zucker im Harn constatirt worden war.

Am 8. II. 1 g in derselben Weise
„ 11. „ 1 „ „ „ „
„ 12. „ 1 „ „ „ „
„ 14. „ 1 „ „ „ „
„ 15. „ 1 „ „ „ „
„ 16. „ 1 „ „ „ „

Das Thier blieb bei dieser Fütterung durchaus normal.

Am 17. II. wurden circa 50 ccm Harn aufgefangen; derselbe war von strohgelber Farbe, nicht concentrirt, von schwach saurer Reaction. Die chemische Untersuchung ergab sowohl mit Fehling'scher Lösung als auch mit Wismuth beträchtliche Mengen einer reducirenden Substanz.

Am 18. II. wurde noch eine Portion Harn aufgefangen und die Gärungsprobe angestellt; auch letztere fiel positiv aus.

In der Nacht vom 18. auf den 19. II. gebar die Hündin zwei todte Föten; bei einem derselben zeigten sich auffällige Veränderungen in der Leber, indem etwa acht Stellen derselben, alle am Rande der Leber gelegen, weisslich verfärbt sind und wie kalkig infarcirt aussehen. Von den vier Nieren der Föten zeigten zwei auf dem Schnitt gelbliche Flecken. Die mikroskopische Untersuchung dieser Nieren ergab ausgedehnte Blutungen in das Nierenparenchym, Zerreissungen der Gefässe, Zerstörung einzelner Harnkanälchen; das Lumen anderer wieder war von abgestossenen Epithelzellen erfüllt. Oxamidkrystalle liessen sich nirgends nachweisen.

Am 4. III. wird der Harn des Mutterthieres auf Zucker untersucht; der Harn reducirt die Fehling'sche Lösung nicht mehr; ebenso ergiebt die Wismuthprobe ein negatives Resultat.

Am 28. III. wurden der Hündin wiederum 2,0 g Oxamid per os mittelst Schlundsonde eingeführt.

Am 30. III. in gleicher Weise 1,0 g. Allgemeinbefinden gut.

Am 1. IV. wird der sehr spärliche Harn der Hündin aufgefangen; in demselben fanden sich Oxamidkörnchen, schon makroskopisch wahrnehmbar; mikroskopisch waren darin Epithelien und rothe Blutkörperchen wahrnehmbar.

Am 2. IV. 1,0 g. Die Hündin lässt keinen Harn.

„ 4. „ 1,0 g. Allgemeinbefinden noch gut.

In der Nacht zum 5. IV. stirbt die Hündin. Section: Ausgesprochenes Lungenödem, wahrscheinlich bedingt durch die letzte ungeschickt ausgeführte Injection. Die leere Blase und die Ureteren sind frei von Steinen; dagegen die Nieren deutlich vergrössert; die Papillen geschwollen, hellgelb verfärbt; an der Spitze der Papille die verstopften Harnkanälchen als gelbe Punkte deutlich wahrnehmbar. Linkerseits ist die Oxamidinfarcirung der Papillenspitze deutlicher ausgesprochen als rechts. Auf dem Schnitt bieten beide Nieren eine deutlich gelbe radiäre Zeichnung, durch welche die verstopften Harnkanälchen deutlich zu sehen sind. Diese Zeichnung ist fast bis in die Rindensubstanz makroskopisch zu verfolgen. Das Nierenbecken rechterseits stark erweitert und mit 5—6 linsengrossen, hellgelben Maulbeersteinen ausgefüllt. In den Harnleitern und in der Blase wurden Concremente nicht gefunden. Die Schleimhaut dieser Harnwege ist blass. Die übrigen Organe weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Das Gewicht des Thieres hatte um 400 g abgenommen.

Im Ganzen hatte die Hündin vom 7. II. bis zum 5. IV. 13 g Oxamid erhalten, d. h. **2,0 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch 10. Eine Katze von 2600 g erhält am 20. II. 1,0 g Oxamid in Milch verrührt mittelst Schlundsonde.

Am 22. II. 1,0 g in derselben Weise. Allgemeinbefinden noch normal.

Am 23. II. wurden 12 ccm Harn aufgefangen; derselbe reducirte sowohl Fehling'sche Lösung wie Wismuth, während der Harn vor der Fütterung nicht reducirt hatte.

Am 23. II. fühlt die Katze sich matt, liegt apathisch da und frisst nichts.

Am 25. II. stirbt sie unbeobachtet.

Section: Im linken Ureter 3—4 kleine Steinchen zu bemerken, die sich auf Druck auf die Blase am Ureter hin und her bewegten. Linkerseits war der Ureter durch zwei Steine von hellgelber Farbe, welche vollständig das Lumen des Ureter ausfüllten, verstopft; sie waren 1 cm lang und 2 mm breit. Eine Erweiterung des Ureters war nicht nachgewiesen, dagegen war das linke Nierenbecken stark erweitert; die Schleimhaut desselben grauweiss, geschwollen. Die ganze

Niere bot das Bild der Hydronephrose dar. Auf der Schnittfläche makroskopisch nur einzelne weisse Körnchen zwischen Rinde und Mark nachzuweisen. Die Papillen beider Nieren frei von Oxamid. Die Blase leer, die Schleimhaut unverändert. An den sonstigen Organen keine pathologischen Veränderungen. — Die Katze hatte 100 g von ihrem Gewicht verloren.

Vom 20. bis zum 25. II. hatte die Katze nur 2 g Oxamid erhalten, d. h. **0,77 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch 11. Eine Katze von 2500 g, schwanger, erhält am 21. II. 1,0 g Oxamid in Milch verrührt mittelst Schlundsonde. Harn ist zuckerfrei.

Am 23. II. 1,0 g in derselben Weise.
„ 25. „ 1,0 „ „ „ „ } Allgemeinbefinden ungeändert.

Abends erfolgte ein Abort von 6 todten Föten.

Am 29. II. erhielt die Katze 1,0 g Oxamid.

Am 1. III. wurde der Harn auf Zucker untersucht; er reducirte stark; auch die Gärungsprobe liefert ein positives Ergebniss.

Am 4. II. 1,0 g Oxamid.
„ 6. „ 1,0 „ „ } Thier etwas träger als vorher.

Am 7. II. liegt die Katze apathisch da; frisst nichts, lässt keinen Harn.

Am 8. und 9. II. Status idem. Thier sehr apathisch.

Am 10. II. liegt die Katze vollständig bewegungslos da und reagirt nicht auf Reize.

In der Nacht auf den 11. II. erfolgt der Tod.

Section: Veränderungen nur an den Harnorganen. Beide Nieren stark vergrössert. Die Nierenbecken stark von Flüssigkeit ausgedehnt; das rechte enthält einige hanfkorngrosse Concremente. In beiden Ureteren einzelne gelbliche, das Lumen ausfüllende Concremente von Linsengrösse in die Schleimhaut eingeklemmt. Die zwischen den eingeklemmten Concrementen liegenden Theile des Ureters durch Flüssigkeit ausgedehnt. Die Schleimhaut der Blase unverändert mit einigen linsengrossen Oxamidconcrementen bedeckt. An den Papillen der Nieren die analogen Veränderungen wie im Versuch 9.

Die Katze hatte vom 2. II. bis zum 11. III. 6 g Oxamid erhalten, d. h. **2,4 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch 12. Einer Katze von 2800 g, deren Harn zuckerfrei war, wurde am 8. II. 1,0 g Oxamid mit Milch verrührt mittelst Schlundsonde eingeführt.

Am 11. II. 1,0 g in derselben Weise.
„ 12. „ 1,0 „ „ „ „ } Allgemeinbefinden normal.
„ 14. „ 1,0 „ „ „ „

Der Harn wurde aufgefangen und wies mikroskopisch keine Oxamidconcremente sowie abgestossene Epithelien auf. Alle drei Zuckerproben (Fehling, Wismuth und Gärung) ergaben positive Resultate. Das Befinden der Katze blieb während der Zeit gut; die Harnmenge nahm allmählig ab, die Wasseraufnahme beträchtlich zu.

Am 15. II. wieder 1,0 g.

Am 16. II. wurde wieder der Harn aufgefangen und nach der Neubauer-schen Methode [1]) auf oxalsauren Kalk untersucht; es fand sich aber keiner.

Am 18., 20. und 24. II. bekam die Katze je 1,0 g Oxamid.

Am 4., 7. und 10. III. zu je 2,0 g Oxamid. Der Harn wurde am 11. III. quantitativ untersucht und ergab 1 % Zucker.

Darauf wurden die Fütterungen bis zum 3. IV. eingestellt.

Am 2. und 3. IV. wies der Harn keinen Zucker auf; die Wasseraufnahme nahm allmählig ab. Die Harnentleerung blieb ungestört.

Am 3. IV. erhielt die Katze wieder 1,0 g Oxamid.
„ 4. „ 1,0 g.
„ 5. „ 1,0 g.

Am 6. IV. wurde der spärliche Harn wieder auf Zucker untersucht: er reducirte sowohl Fehling'sche Lösung wie Wismuth.

Am 8. IV. 1,0 g Oxamid.
„ 10. „ 1,0 „ „

---

[1]) Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns, 7. Aufl., 1889, p. 131 u. 252.

Am 12. IV. lag die Katze apathisch da, frass nichts und liess nur wenige Tropfen Harn.

Am 13. IV. konnte sie vor Schwäche nicht gehen, blieb in derselben Lage liegen, war sichtbar abgemagert und trank die ihr vorgesetzte Milch nicht.

In der Nacht auf den 14. IV. starb sie.

Section: Gewicht nur noch 1700 g. Mit Ausnahme der Harnorgane zeigt kein Organ einen abnormen Befund. Beide Nieren gross und zeigen nach Abziehen der Kapsel eine etwas unebene Oberfläche, welche durch das Hervorragen einzelner gelber, inselförmiger Stellen bedingt werden. Auf dem Durchschnitt zeigen beide Nieren starke Vergrösserung der Papillen; dieselben sind fast vollständig mit gelbgefärbtem Oxamid durchsetzt; die radiale Zeichnung der Harnkanälchen ist an der Spitze am deutlichsten ausgeprägt und verschwindet allmählig in der Richtung zur Rindenschicht, welche roth gefärbt erscheint, während die Markschicht blass ist. An der Grenze dieser beiden Schichten findet sich eine Zone dichtstehender, gelber Punkte, welche an vielen Stellen zu einem breiten Streifen zusammenschmelzen und lebhaft an die von Kobert und Küssner gefundene Zone der Oxalsäureniere erinnern. Die Blase leer; an derselben und an beiden Ureteren nichts Abnormes nachweisbar.

Vom 8. II. bis zum 14. IV. hatte die Katze 19 g Oxamid erhalten, d. h. **6,8 g pro Kilo** Anfangsgewicht.

Versuch 13. Eine trächtige Katze von 3500 g erhält am 8. III. 1,0 g Oxamid mit Milch verrührt per os.

Am 9. III. 2,0 g.

In der Nacht auf den 11. III. erfolgt ein Abort von sechs todten Föten. Die ringförmige Placenta bot auf der kindlichen Seite zahreiche gelbliche Körnchen von Oxamidconcrementen. Auch im Fruchtwasser waren solche in grosser Menge vorhanden. Bei den Föten wurden die Nieren exstirpirt und zeigten auf der Schnittfläche einzelne gelbe Krümchen im Nierenbecken, die genau wie Oxamid aussahen, aber nicht chemisch weiter untersucht wurden.

Die mikroskopische Untersuchung der fötalen Nieren ergab auf der Schnittfläche zahlreiche Blutextravasate, die augenscheinlich aus zerrissenen Gefässen herstammen. Auch hier waren einzelne Harnkanälchen mit abgestossenen Epithelien und Blut gefüllt. Von Oxamidkrystallen war nirgends etwas zu bemerken. Die Harnblasen sämmtlicher Föten wurden eröffnet und die etwa 20 Tropfen betragende Harnmenge mit Fehling'scher Lösung behandelt, welche aber nicht reducirt wurde.

Der Harn der Katze vom 12. III. reducirte Fehling'sche Lösung und Wismuth stark, während der Harn der Katze vor der Fütterung am 7. III. diese Reduction nicht aufwies.

Am 18. III. reducirte der Harn der Katze, welche wieder völlig normal erschien, nicht mehr. Sie erhielt daher wiederum 1,0 g Oxamid.

Am 21. III. 1,0 Oxamid.
„ 31. „ 1,0 „
„ 1. IV. reducirte der Harn wieder deutlich.
„ 2. „ erhielt die Katze 1,0 g Oxamid. }
„ 5. „ „ „ „ 1,0 „ „ } Thier weder träge noch
„ 7. „ „ „ „ 1,0 „ „ } appetitlos oder sonstwie
„ 11. „ „ „ „ 1,0 „ „ } unwohl.
„ 17. „ „ „ „ 1,0 „ „ }

Am 20. IV. starb sie, nachdem sie vom 18. IV. ab einen krankhaften Eindruck gemacht, keinen Harn mehr gelassen und keine Nahrung zu sich genommen hatte.

Section: Gewicht nur noch 2500 g. Nur die Harnorgane zeigen anatomische Veränderungen. Beide Nieren, namentlich die rechte, sind deutlich vergrössert; die linke zeigt eine pralle Consistenz, während die rechte eine mehr fluctuirende Beschaffenheit hat (leichte Hydronephrose). Das rechte Nierenbecken ist erweitert; desgleichen zeigt der obere Theil des rechten Harnleiters eine starke Dilatation in einer Ausdehnung von etwa 1 cm nach unten, dieselbe bricht plötzlich scharf ab. Die Wandungen des Ureters sind an der erweiterten Stelle stark verdünnt und prall mit Flüssigkeit gefüllt: unterhalb der erweiterten Stelle enthält der Harnleiter ein sein Lumen völlig ausfüllendes, etwa hanfkorngrosses Concrement. Beim Durchschneiden der rechten Niere entleert

sich mit kleinen Concrementen eine geringe Menge gelblicher Flüssigkeit. Die Schleimhaut des rechten Nierenbeckens ist von blassgrauer Farbe mit einigen linsengrossen Concrementen bedeckt; die Marksubstanz der Niere ist stark ausgebuchtet, abgeplattet und verschmälert. Die gelben Pünktchen auf der Schnittfläche der rechten Niere liegen, wie bei der Oxalsäureniere, vornehmlich an der Grenzschicht. — Der linke Harnleiter ist nicht erweitert; dagegen ist das Nierenbecken auch hier erweitert, und es findet sich in demselben ein gelbes, etwa gerstenkorngrosses Concrement, welches in die Schleimhaut eingekeilt ist und die obere Mündung des Harnleiters verstopft. Das Nierenbecken ist mit gelblicher Flüssigkeit erfüllt. — Die Blase ist leer und nicht pathologisch verändert.

Im Ganzen hatte die Katze vom 8. III. bis zum 21. IV. 11 g erhalten, d. h. **8,1 g pro Kilo** Anfangsgewicht.

Der Abort erfolgte, nachdem das Thier 3mal je 1 g bekommen hatte.

Versuch 14. Eine Taube von 320 g erhielt vom 28. II. bis zum 17. III. 17 g Oxamid in Dosen von je 0,5 g in Pillenform. Sie zeigte während der ganzen Zeit keine krankhaften Erscheinungen. Sie wurde am 7. III. bei bestem Wohlsein geschlachtet.

Section: keine Abscheidung von Oxamid in den Nieren oder Harnwegen; auch die anderen Organe ohne pathologische Veränderungen.

Aus den vorstehenden Versuchen sind wir berechtigt, folgende Schlüsse zu ziehen.

1. In ganz kleinen einmaligen Dosen ist das Oxamid unwirksam. In etwas grösseren und namentlich bei wiederholter Darreichung rief es bei Katzen und Hunden eine vorübergehende Glykosurie hervor. Der Zucker ist vergärbar.

2. Ausser den Harnorganen und dem Uterus waren bei den genannten Thieren bei der Oxamidvergiftung keine anderen Organe pathologisch verändert.

3. Es kam bei den Thieren immer zur Ablagerung des Oxamids zunächst in den Nieren; diese Ablagerung war am deutlichsten an der Papille ausgeprägt; von der Spitze derselben liessen sich die verstopften Harnkanälchen in die Marksubstanz als gelbe Streifen verfolgen, auch fand sich mehrmals eine Zone von Oxamidconcrementen zwischen Rinde und Mark eingelagert.

4. Weiter traten bei Fütterung mit Oxamid auch im Nierenbecken, in den Ureteren und in der Blase schon makroskopisch sichtbare Oxamidconcremente auf.

5. In fast allen Fällen war eine Erweiterung des Nierenbeckens vorhanden, die meistens auf einer völligen Verlegung der Ureteren durch Oxamidsteine beruhte.

6. Was die Form dieser Concremente anbetrifft, so halten dieselben im Nierenbecken in den meisten Fällen eine Maulbeerform, mit deutlich ausgesprochener warziger Oberfläche; ebensolche Concremente waren auch im Harnleiter nachweisbar; in einem Falle waren auch Concremente vorhanden, die cylinderförmige Form darboten und einen ausgesprochenen Abguss des Ureters darstellten mit glatter Oberfläche. Die Farbe der Concremente war in allen Fällen hellgelb mit einem leichten Stich ins Grünliche, während das zur Fütterung benutzte Oxamid eine weisse Farbe besass. Was die chemische Zusammensetzung der Concremente betrifft, so bestanden dieselben aus reinem Oxamid, denn sie blieben unverändert, wenn sie in verdünnte Salzsäure gelegt und sogar darin gekocht wurden.

7. Bei länger andauernder Fütterung mit Oxamid stellte sich bei den Thieren in Folge der Concrementbildung Anurie ein.

8. Schon 3malige Dosen von je 1 g riefen bei schwangeren Thieren Abort hervor, unter Abtödtung der Föten; in den Nieren der letzteren fanden sich sicher nachweisbare schwere Veränderungen, namentlich Blutaustritte. Der Uebergang des Oxamids in den kindlichen Kreislauf ist damit dargethan.

9. Bei der Taube wurden entsprechend den Versuchen mit Natriumoxalat trotz der grossen Mengen von verabfolgtem Oxamid keine krankhaften Erscheinungen während des Lebens beobachtet und bei der Section keine Oxamidablagerungen in den Nieren gefunden.

Kobert und Küssner schlossen aus ihren Versuchen, dass Oxamid, da es unzweifelhaft giftig wirkte, im Körper, wenn nicht ganz, so doch zum Theil in eine lösliche Verbindung, also wohl in Oxalsäure langsam übergehe und so im Stande sei, eine chronische Oxalsäurevergiftung hervorzurufen. Wenn nun auch echte chronische Oxalsäurevergiftung durch Oxamid nicht auftritt, so ist doch das Vergiftungsbild bei Oxamidfütterung der durch oxalsaure, nicht ätzende Salze hervorrufbaren chronischen Vergiftung recht ähnlich; beide rufen vorübergehende Glykosurie und makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen in den Nieren und Harnwegen hervor, nur ist die Neigung zur Concrementbildung beim Oxamid noch viel stärker als bei den Oxalaten. Das Räthsel, in welcher Weise das ganz unlösliche Oxamid gelöst wird, ist nach wie vor ungelöst.

Fassen wir das Gemeinsame sämmtlicher Versuche vorstehender Arbeit zusammen, so ergiebt sich, dass in der That alle Substanzen, welche die —CO—CO—Gruppe enthalten, Glycosurie machen, nämlich Natriumoxalat, Oxamid und oxalursaures Ammon. Bei allen diesen Substanzen dürfte die Genese der Glycosurie dieselbe sein, d. h. auf der von Hans Meyer erwiesenen Herabsetzung der Blutalkalescenz beruhen. Da auch das freie CO, d. h. das Kohlenoxyd, echte Glycosurie macht, resp. wenigstens unter Umständen machen kann, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir auch bei diesem eine Herabsetzung der Blutalkalescenz vermuthen. Der Grund der Herabsetzung dieser Blutalkalescenz dürfte bei allen diesen Stoffen in einer Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge liegen, welche das CO in freiem oder gebundenem Zustande (als —CO—CO—) gerade so wie die Cyangruppe im freien oder gebundenen Zustande hervorruft. Bei allen diesen Vergiftungen lohnt es sich im Harn und Blut auch nach andern Producten unvollkommener Oxydation zu suchen und zwar namentlich nach organischen Säuren.

VI. Ueber die Behandlung der Blausäurevergiftung mit Wasserstoffsuperoxyd.

Im Jahre 1863 zeigte Attfield[1]) und neuerdings und unabhängig von ihm A. Combes[2]), dass, sobald Blausäure mit einem Ueberschuss von H_2O_2 zusammentrifft, Oxamid entsteht; letzteres ist aber in minimalen Dosen vollständig unwirksam; es lag daher nach Ansicht von Prof. Kobert[3]) die Frage sehr nahe, ob vielleicht das H_2O_2 bei CNH-Vergiftung als Antidot zu verwerthen sei, und er beauftragte mich, diese Frage zu lösen.

Ich stellte zuerst das H_2O_2 genau nach der Vorschrift von Paul Bergengrün[4]) dar, der es durch Behandeln von BaO_2 mit Weinsäure erhielt und seine Methode, welche Prof. Al. Schmidt seit Jahren immer anwende, als besonders brauchbar empfiehlt. Das Präparat ist, wie ich vorher bemerken will, eine fast gesättigte, aber durch weinsaures Baryum verunreinigte Lösung von H_2O_2.

Meine ersten beiden Versuche stellte ich an Katzen an.

Versuch 15. Am 23. März, 3 Uhr Nachmittags, bekam eine Katze von 2600 g 2 ccm einer frisch dargestellten CNH-Lösung, die 2 mg pro 1 ccm enthielt. Mithin bekam das Thier also 4 mg reines CNH, d. h. **pro Kilo etwa 1,5 mg** Blausäure, unter die Haut gespritzt. Die tödtliche Dosis für CNH, subcutan angewandt, ist nach J. Geppert[5]) 1 mg pro Kilo. Um 3 h. 15 m. traten die Symptome der CNH-Vergiftung auf: krampfhafte, mühsame, in grossen Pausen erfolgende Respiration, Schwäche, Verlangsamung der Herzthätigkeit, klonische und tonische Convulsionen, Erweiterung der Pupille, Geruch des Athems nach CNH. Jetzt erhielt die Katze 6 ccm H_2O_2 (Methode Bergengrün) subcutan in Dosen von 1 ccm alle drei Minuten eingespritzt. Die Dyspnöe nahm ab; die Art der Krämpfe veränderte sich, indem dieselben seltener, jedoch kräftiger auftraten. Nachdem das Thier noch 2 ccm H_2O_2 subcutan erhalten hatte, starb es um 3 h. 45 m., also ³/₄ Stunden nach der Vergiftung.

Bei der sofortigen Section liess sich nirgends CNH-Geruch wahrnehmen. Das Blut war nicht von auffallend heller Farbe; auch schäumte es bei Zusatz von H_2O_2 genau wie normales Blut, welches zur Controlle geprüft wurde, ein Beweis, dass keine freie CNH sich im Blute mehr vorfand. Aber auch von Blasenbildungen war in den Gefässen nichts wahrzunehmen, ein Beweis, dass das Thier nicht etwa an H_2O_2 gestorben war.

Versuch 16. Am 24. März um 11 h. 10 m. Vormittags wurde einer Katze von 3000 g 1,5 ccm obiger CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) subcutan injicirt; sie erhielt **1 mg pro Kilo,** also gerade die tödtliche Dosis.

Um 11 h. 10 m. stellte sich bei der Katze das erste Stadium der Vergiftung, das asthmatische, ein: Athemnoth, schreckliche Unruhe, Aussetzen der Respiration bis zum completen Respirationsstillstand. Es wurde künstliche Respiration angewandt und noch vor Eintritt des Krampfstadiums H_2O_2 (Bergengrün) subcutan injicirt, und zwar erhielt sie im Ganzen 4 ccm, d. h. alle vier Minuten 1 ccm subcutan. Bald darauf erholte sie sich; die Dyspnöe liess nach, und die künstliche Respiration wurde ausgesetzt. Um 12 h. 20 m. aber stellten sich wieder starke

---

[1]) Attfield, Jahresbericht der Chemie pro 1863, p. 355.

[2]) Combes, Soc. chimique de Paris, 25 juillet 1890. Chemiker-Zeitung 1890, Nr. 97, p. 1636.

[3]) Vergl. R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart 1891.

[4]) Bergengrün, Ueber die Wechselwirkung zwischen H_2O_2 und verschiedenen Protoplasmaformen. Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.

[5]) J. Geppert, Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung Berlin 1889, p. 32.

Pulsverlangsamung, Schwäche, klonische und tonische Krämpfe ein, und die Katze starb um 12 h. 40 m., also 1½ Stunden nach der Vergiftung. Die Section ergab denselben Befund, wie im Versuch 15.

Da der Tod nicht, wie bei Geppert 10 Minuten nach der Injection der tödtlichen Dosis von CNH eingetreten war, da das Krankheitsbild nicht unter den gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen verlief, und da sich endlich bei der Section keine freie CNH im Blute nachweisen liess, so musste ohne Zweifel eine Beeinflussung der CNH durch H_2O_2 stattgefunden haben. Da der Tod, wenn auch nicht gleich nach der Injection, bei Anwendung des H_2O_2 schliesslich doch noch eintrat, und zwar unter auffallender Pulsverlangsamung, so prüfte ich das von mir angewandte H_2O_2 auf seine Reinheit. Die Untersuchung ergab reichliche Mengen von Baryt, denn beim Behandeln des H_2O_2 mit H_2SO_4 bekam ich einen voluminösen weissen Niederschlag, was sich dadurch erklären lässt, dass der weinsaure Baryt in Wasser etwas löslich ist und in die Lösung des H_2O_2 übergegangen war. Die von Bergengrün so empfohlene Methode der Reindarstellung des H_2O_2 ist also für Thierversuche unbrauchbar, da sie gar kein reines H_2O_2 liefert.

Ich stellte mir daher jetzt das H_2O_2 mit Hülfe von Oxalsäure dar, da der oxalsaure Baryt unlöslicher ist. Ich nahm von einer gesättigten wässrigen Oxalsäurelösung 200 ccm auf 170 g BaO_2-Hydrat und erhielt ein oxalsäurefreies H_2O_2, welches beim Behandeln mit H_2SO_4 nur spurweise getrübt wurde. Diese so dargestellte, ebenfalls fast gesättigte Lösung von H_2O_2 habe ich zu meinen weiteren Versuchen benutzt, und zwar untersuchte ich zuerst im Reagensglase, ob bei Zusammentreffen von CNH mit diesem H_2O_2 sich Oxamid bildet. Ich nahm 5 ccm einer CNH-Lösung und setzte 15 ccm H_2O_2-Lösung hinzu. Nach etwa 20 Stunden hatte sich am Boden des Reagensglases eine weisse Staubschicht gebildet, die mikroskopisch dasselbe Bild von Krystallen bot wie das Oxamid, welches ich von Merck bezogen und zu meinen früheren Versuchen benutzt hatte. Ebenso bildete sich auch, wie ich durch weitere Versuche feststellte, in frischem Blut bei Zusammenbringen von 5 ccm meiner HCN-Lösung mit 15 ccm H_2O_2-Lösung nach etwa 12 Stunden ein weisser Bodensatz von Oxamidkrystallen. Mit diesem H_2O_2 stellte ich nun weitere Versuche an.

Versuch 17. Ein Hund von 9000 g erhält am 26. März um 11 h. 48 m. Vormittags 5 ccm meiner CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) mittelst Schlundsonde in den Magen gespritzt, also 10 mg reiner CNH, d. h. **etwas über 1 mg pro Kilo.**

Die Vergiftungserscheinungen traten um 12 h. 10 m. ein: Der Hund bekam starke Dyspnöe, warf sich hin und her und trank gierig Wasser. Nach 2 Minuten verschlimmerte sich der Zustand, und die Respiration setzte zeitweise aus. Der Hund bekam daher um 12 h. 12 m. 1 ccm der H_2O_2-Lösung unter die Haut; um 12 h. 15 m. erhielt er die zweite Dosis von 1 ccm und nach 8 Minuten die dritte. Die Dyspnöe verschwand danach; Krämpfe traten nicht auf; der Hund erholte sich und wurde um 1 h. 30 m. als vollständig hergestellt in den Stall zurückgeführt.

Der Tod ist also nicht eingetreten, obgleich der Hund statt der tödtlichen Dosis eine um 10% höhere erhalten hatte.

Am 28. III. um 3 h. 45 m. Nachmittags bekam derselbe Hund 4,5 ccm der CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) subcutan, also 9 mg reine CNH, d. h. **1 mg pro Kilo** (die tödtliche Dosis). Um 3 h. 52 m. traten Dyspnöe und schreckliche Unruhe auf, krampfhafte, in grossen Pausen erfolgende Respiration, Schwäche, Geruch des Athems nach CNH. Noch vor Eintritt des Krampfstadiums bekam der Hund

in Pausen von je 5 Minuten 3mal 1 ccm H_2O_2. Der Zustand besserte sich allmählig; die unter der Haut nach der Einspritzung von H_2O_2 entstandenen Luftblasen schwanden; der Blausäuregeruch war bald nicht mehr wahrnehmbar und der Hund wurde um 5 h. 10 m. als vollständig hergestellt in den Stall zurückgeführt.

Auch hier war trotz der tödtlichen Blausäure-Dosis in Folge von Anwendung des H_2O_2 der Tod nicht eingetreten.

Versuch 18. Ein Kaninchen von 2500 g erhielt am 29. III. 10 h. 25 m. Vormittags 2 ccm meiner Blausäurelösung (von 2 mg pro 1 ccm), also 4 mg CNH, d. h. **etwas mehr als 2 mg pro Kilo** mittelst Schlundsonde in den Magen.

Um 10 h. 40 m. traten die Erscheinungen der CNH-Vergiftung und ausgesprochener Geruch des Athems nach CNH ein. Es wurden sofort in Pausen von 3 Minuten 6mal je 1 ccm der Lösung von H_2O_2 subcutan injicirt, und um 11 h. 25 m. war das Kaninchen wieder ganz normal.

Das Kaninchen hatte fast noch ein Mal so viel, als die tödtliche Dosis beträgt, bei Anwendung des Antidots vertragen.

Am 1. IV. gebar das Thier 4 gesunde Junge.

Am 15. IV. bekam es 1,5 ccm CNH Lösung (2 mg pro 1 ccm) unter die Haut gespritzt, also 3 mg reiner CNH, d. h. **etwas mehr als 1 mg pro Kilo.** Nach 10 Minuten traten heftige Vergiftungserscheinungen auf, und nun wurden nach und nach 6 ccm H_2O_2-Lösung unter die Haut gespritzt. Die Symptome der Vergiftung verschwanden allmählig.

Das Kaninchen hatte also auch dieses Mal eine Dosis Blausäure, welche die tödtliche überstieg, ertragen.

Versuch 19. Eine Katze von 2600 g erhielt am 17. IV. um 11 h. Vormittags von der CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) 1,5 ccm unter die Haut, im Ganzen also 3 mg, d. h. **etwas über 1 mg pro Kilo.** Nach etwa 10 Minuten hörte die Respiration vollständig auf; künstliche Respiration wurde angewandt und von der H_2O_2-Lösung wurden 6 ccm (alle 3 Minuten 1 ccm) injicirt. Die Symptome liessen allmählig nach, die spontane Athmung stellte sich wieder ein, und um 12 h. 30 m. war das Thier, trotz der mehr als tödtlichen Dosis, hergestellt.

Obige Versuche zeigen, dass man mit Hülfe von H_2O_2 im Stande ist, Katzen, Hunde und Kaninchen zu retten, welche per os oder subcutan die eben tödtliche oder eine die tödtliche sogar übersteigende Dosis von Blausäure erhalten haben. Es ist daher wahrscheinlich, dass die CNH in Contact mit dem H_2O_2 wie extra corpus so auch im Blute der vergifteten Thiere eine Verbindung zu Oxamid eingeht, welche in den minimalen Dosen, die hier in Frage kommen können, kaum auf die Gesundheit des Thieres einwirken kann.

Es interessirte mich jetzt noch festzustellen, ob die Entgiftung der CNH mittelst H_2O_2 viele Male möglich ist, ohne dass sich schädliche Mengen von Oxamid oder Methämoglobin im Blute des vergifteten Thieres anhäufen und zu Verstopfungen der Gefässe oder des Nierenparenchyms führen. Zu diesem Behufe stellte ich folgende Versuche an:

Der Hund von Versuch 17 bekommt vom 1. IV. ab bis zum 9. V. jeden zweiten Tag 2,5 ccm der CNH-Lösung, enthaltend 5 mg CNH, d. h. etwas über 0,5 mg pro Kilo (die halbe tödtliche Dosis) unter die Haut und beim Eintritt der leichten Vergiftungssymptome stets 3 ccm der von mir immer frisch dargestellten H_2O_2-Lösung subcutan. Das Thier hat dabei im Ganzen 0,1 g freie Blausäure erhalten. Alsdann wurde es bei bestem Wohlsein getödtet.

Section: Ein entscheidender Befund, der für Ablagerung von Oxamid gesprochen hätte, ist in den Nieren nicht nachzuweisen.

Auch das Kaninchen von Versuch 18 bekommt vom 15. IV. ab jeden zweiten Tag bis zum 11. V. 2 mg reiner CNH per os und beim Eintreten krankhafter Erscheinungen 2 ccm H_2O_2 subcutan. Auch hier blieb das Thier ganz gesund und wurde lediglich der Nierenuntersuchung wegen am 12. V. geschlachtet.

Section negativ wie beim Hunde; Nieren völlig normal.

Also selbst wochenlang kann man ohne dauernden Schaden ein Thier mit Blausäure und Wasserstoffsuperoxyd behandeln. Auf Grund der vorstehenden Versuche wage ich die Wasserstoffsuperoxydbehandlung auch für Fälle von Blausäurevergiftung von Menschen zu empfehlen. Natürlich dürfen wir aus obigen Versuchen nicht den Schluss ziehen, dass sich gar kein Oxamid im Blute gebildet habe; dasselbe war vielmehr nur an Menge zu gering, um leicht wahrnehmbare Veränderungen in den Nieren hervorzurufen. Methämoglobinbildung im Blute war überhaupt nicht nachweisbar.

Es lag mir jetzt daran, noch auf eine andere Weise darzuthun, dass die Zufuhr von H_2O_2 ein Verschwinden der CNH im Organismus zur Folge hat. Es ist eine bekannte Thatsache, dass der Harn von Menschen und Thieren in Folge seines Gehaltes an Harnsäure etc. eine gewisse Menge von Jodstärke entfärbt; es ist weiter durch Kobert festgestellt worden, dass diese entfärbende Kraft des Harns beträchtlich zunimmt, wenn dem Organismus CNH zugeführt worden ist und im Harn zur Ausscheidung gelangt. Natürlich ist die hier vorhandene Menge stets minimal. Will man sich über eine CNH-Menge, welche weniger als etwa $^1/_{100}$ mg beträgt, überhaupt eine quantitative Vorstellung verschaffen, so kann man das nur nach dieser Methode, indem man im Reagensglase zum Gifte tropfenweise so lange dünne Jodstärkelösung zusetzt, bis ein unter dem Reagensglas gelegenes Stück weisses Papier einen bläulichen Schimmer bekommt, resp. bis die zugetropfte Lösung nicht mehr ganz entfärbt wird.

Ich habe den normalen Harn der Katze von Versuch 19 am 19. IV. auf sein Entfärbungsvermögen für Jodstärkelösung geprüft. Darauf wurde der Katze eine nicht tödtliche Dosis von Blausäurelösung (2 mg auf 2600 g Körpergewicht) subcutan injicirt. Die Untersuchung des Harns ergab jetzt eine beträchtliche Zunahme der entfärbenden Kraft desselben.

Bei Application derselben giftigen Dosis von CNH und gleichzeitiger Anwendung des H_2O_2 jedoch war einem späteren Versuche zufolge bei der Katze das Entfärbungsvermögen des Harns dem des normalen Harnes gleich geblieben.

Während der ganzen Beobachtungszeit war die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr bei der Katze eine gleichmässige.

Damit ist bewiesen, dass bei Vergiftung eines Thieres mit CNH und Anwendung des H_2O_2 als Antidot im Harn keine CNH auftritt, während sie bei gleicher Dosis von Blausäure ohne das Antidot darin nachweisbar ist. Auch dies spricht für die Brauchbarkeit unserer Entgiftungsmethode.

Die hier mitgetheilten Versuche können nur als vorläufiges und orientirendes Material und vielleicht als Wegweiser für weitere und umfassendere Forschungen dienen, die auf dem von uns eingeschlagenen Wege geführt, möglicherweise zur Lösung der fundamentalen Frage der Behandlung der Blausäurevergiftung wichtige Beiträge liefern werden. Jedenfalls glaube ich den Ausspruch von Kobert[1]), wonach die Blausäure auch beim Contact mit lebendem Protoplasma durch Wasserstoffsuperoxyd in einen unwirksamen Körper umgewandelt wird, bestätigt und durch meine Versuche noch besser gestützt zu haben.

---

[1]) Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin etc. p. 47 u. 62.

VIII.

Einige Notizen, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend.

Von

David Rywosch aus Witebsk.

Im zweiten Bändchen dieser Institutsarbeiten habe ich eine preisgekrönte und von der Kritik des In- und Auslandes anerkannte Studie über die Giftigkeit der Gallensäuren und deren Salze veröffentlicht. Ich war damals, wie auch Prof. Kobert, der Ansicht, dass die Gallenfarbstoffe bei der Entscheidung der Frage nach der Giftigkeit der Galle gar nicht in Frage kämen, da Röhrig, Feltz & Ritter, Wickham Legg und andere Autoren längst nachgewiesen hatten, dass diese Farbstoffe toxikologisch bedeutungslos sind.

Mittlerweile hat sich jedoch die Ansicht von der Harmlosigkeit der Gallensäure geändert. Im Jahre 1887 erschien nämlich in Paris eine — in Deutschland erst später bekannt gewordene — Schrift des bekannten Gelehrten Bouchard: Sur les autintoxications du corps. In dieser wird im Gegensatz zu den oben genannten Autoren der Satz ausgesprochen, dass die Gallenfarbstoffe nicht nur nicht ungiftig, sondern viel giftiger seien als die Gallensäuren. Diese Ansicht stützt Bouchard auf die Thatsache, dass Galle, welche durch Schütteln mit Thierkohle entfärbt wird, dabei 66 % ihrer Giftigkeit einbüsst. Er glaubte sich dies nur so erklären zu können, dass die zurückgehaltenen Farbstoffe die verschwundene Giftigkeit bedingt hätten, und er stellte zur Prüfung dieser Ansicht Versuche mit reinen Gallenfarbstoffen an Thieren an. Diese ergaben ihm, dass 50 mg Bilirubin pro Kilo Kaninchen bei Injection ins Blut tödtlich wirken. Auf Grund derartiger, ohne alle pharmakologischen Cautelen in geringer Zahl vorgenommenen Versuche glaubt er sich zu dem Schluss berechtigt, „que chacun des sels biliaires est dix fois moins toxique que la bilirubine“. Die französische Presse hat diese Entdeckung in vielen Journalen als zu Recht bestehend anerkannt.

Einer Nachprüfung wurde dieselbe in Amsterdam von Prof. Stockvis und seinem Schüler de Bruin [1]) unterzogen. Ein Hund starb

[1]) Proefschrift 1889.

bei intravenöser Injection von 190 mg Bilirubin pro Kilo Körpergewicht. Für Kaninchen variirte die Dosis von 26—103 mg pro Kilo. Die Application des Bilirubins geschah wie beim Hunde so auch bei den Kaninchen in die Vena jugularis. Auch Bruin erkennt also die giftige Wirkung der Gallenfarbstoffe an, geht aber nicht so weit wie der sanguinische französische Forscher; Bruin sagt bloss, dass der Gallenfarbstoff für den thierischen Organismus giftiger sei als die gallensauren Salze. Das durch Gallenfarbstoffe verursachte Intoxikationsbild äussert sich, nach Bruin, im Auftreten von Krämpfen (nur bei Kaninchen) und in einer gelben Verfärbung der Gewebe (Kaninchen, Hund, Frosch). Der Blutdruck und die Pulsfrequenz sind im Grossen und Ganzen wenig charakteristisch. Im Allgemeinen scheint der Blutdruck bei den Kaninchen die Neigung zum Sinken zu zeigen, steigt aber während der Krämpfe. Bei Hunden ist der Blutdruck schwankend, gegen das Ende des Lebens scheint er zu sinken. Die Pulsfrequenz ist noch weniger charakteristisch: bei einigen Kaninchen trat nach der Injection Pulsverlangsamung, bei anderen dagegen Pulsbeschleunigung ein. Bei dem Hunde trat anfangs eine Pulsbeschleunigung, später aber eine bedeutende Pulsverlangsamung ein. Die Athmung wurde frequent, zuweilen selbst dyspnoisch. Bei Hunden trat Salivation auf, bei Kaninchen nicht. Obstipation trat nicht auf; übrigens starben fast alle Kaninchen und auch der Hund auf dem Versuchsbrette. Der Urin war zuweilen bluthaltig, enthielt weisse Blutkörperchen, vereinzelte Nierenepithelien und auch Harncylinder. Wodurch eigentlich der Tod verursacht wurde, kann Bruin, wegen der geringen Menge seiner Versuche, nicht angeben. Er vermuthet allerdings, dass das Centralnervensystem das am meisten betheiligte Organ sei. Dafür scheinen ihm die Krämpfe (bei den Kaninchen) und die vermehrte Athemfrequenz zu sprechen. Aber auch das Herz werde unter dem Einflusse der Gallenfarbstoffe stark afficirt. Wenigstens scheinen Bruin dafür die Beobachtungen, die er am Froschherzen anstellte, zu sprechen, nach denen Bilirubin die Herzcontractionen bedeutend abschwächt, während die Pulsfrequenz fast gar nicht beeinflusst wird; höchstens verursachte das Bilirubin in der ersten Zeit der Einwirkung eine leichte Beschleunigung.

Ein dritter Autor endlich, welcher sich mit der Untersuchung der Wirkung der Gallenfarbstoffe neuerdings beschäftigt hat, ist R. Plästerer, der unter Prof. Kunkel in Würzburg arbeitete. Auch Plästerer konnte die Bouchard'sche Angabe von der eminenten Giftigkeit der Gallenfarbstoffe nicht bestätigen. Die von Bouchard für Kaninchen angegebene letale Dose brachte nämlich bei diesen Thieren gar keine Störung hervor. Nichtsdestoweniger erklärt Plästerer die Gallenfarbstoffe keineswegs für unwirksam, sondern er nimmt auf Grund besonderer, hier nicht näher zu beschreibender Versuche an, die Giftigkeit bestehe darin, dass das Bilirubin mit den Kalksalzen der thierischen Gewebsflüssigkeiten und des Blutes unlösliche Verbindungen eingehe.

Wir sehen aus dieser Uebersicht, dass die Frage nach der Wirkung des Bilirubins noch keineswegs genügend geklärt ist.

---

[1]) Ueber die giftigen Wirkungen des Bilirubins. Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.

Die grosse Kostspieligkeit des Präparates erlaubte mir nun zwar nicht eine genügende Anzahl von Versuchen anzustellen, um endgültig die Frage zu lösen. Die wenigen Versuche aber, die ich anstellte, scheinen mir doch nicht ganz werthlos zu sein. Mein Bilirubinpräparat bezog ich von E. Merck. Die NaHO-Lösung zur Neutralisation und Auflösung desselben stellte ich mir aus der in Laboratorien gewöhnlich gebrauchten NaHO Lösung auf die Weise, dass ich 10 ccm dieser Natronlauge mit 200 ccm Wasser verdünnte, her.

Zuerst war es meine Aufgabe zu sehen, wie die Gallenfarbstoffe auf das *Blut* wirken. Ich finde es für überflüssig, alle diese Versuche mitzutheilen; sie ergaben alle dasselbe Resultat: *das Blut scheint durch die Gallenfarbstoffe an sich nicht beeinflusst zu werden.* Die Blutkörperchen lösen sich in Bilirubin- und Biliverdinlösung zwar auf, aber die Ursache liegt in dem nicht zu vermeidenden, wenn auch noch so geringen Ueberschuss an Natronlauge. Eine Umwandlung des Blutfarbstoffs tritt nur auf Kosten überschüssiger Natronlauge ein. Bringt man Gallenfarbstoffe ohne überschüssige Lauge, also unvollkommen gelöst, mit Blut- oder Blutfarbstoff zusammen, so erfolgt gar keine Einwirkung und bei der von mir angewandten (hundertfachen) Verdünnung des Blutes auch keine Gerinnselbildung.

Weiter untersuchte ich die Wirkung des Bilirubins aufs isolirte *Herz.* Ich theile einen derartigen, am Williams'schen Apparat angestellten Versuch hier mit.

Frisches defibrinirtes Hundeblut mit physiologischer NaCl-Lösung zu gleichen Theilen gemischt. Vermittelst meiner NaHO-Lösung eine 2%ige Bilirubinlösung dargestellt. Ein Froschherz präparirt, das Reservoir des Apparates mit 50 ccm der Blutmischung gefüllt und das Froschherz angebracht. Notirt wird die minütliche Pulsfrequenz und die Quantität des pro Minute vom Herzen ins Reservoir zurückgepumpten Blutes. V = Ventrikel, A = Atrium.

Zeit	Frequenz	Quantität	Bemerkungen
5 h. 30 m.	49	7,0	Normale Blutflüssigkeit ohne Bilirubin.
32 m.	52	6,5	
34 m.	55	6,5	
38 m.	56	6,5	
42 m.	55	6,5	
50 m.	55	6,5	
55 m.	—	—	Hinzugefügt 1 ccm 2%ige Bilirubinlösung, also 0,02 g Bilirubin auf 50 ccm Blut. Concentration des Giftes im Blute = 1 : 2500.
58 m.	50	6,7	
59 m.	55	7,0	
6 h. 0 m.	54	8,5	
2 m.	55	8,7	
8 m.	55	9,0	
10 m.	—	—	Wieder 1 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt; jetzt enthält das Gefäss also schon 0,04 g Bilirubin, und die Concentration desselben in der Blutflüssigkeit beträgt 1 : 1250.
12 m.	58	9,5	
15 m.	57	9,5	
17 m.	59	9,7	
18 m.	59	9,7	
20 m.	59	9,2	
24 m.	56	9,0	
28 m.	55	9,5	

Zeit	Frequenz		Quantität	Bemerkungen
6 h. 30 m.	—		—	Wieder 2 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt; das Gefäss enthält jetzt bereits 0,08 g Bilirubin auf 50 ccm Blut. Concentration = 1 : 625.
35 m.	54		5,0	
40 m.	48		4,7	
	V	A		
45 m.	20	53	5	Die Bewegungen werden unregelmässig. Der Vorhof pulsirt in einem rascheren Tempo als der Ventrikel.
47 m.	20	54	5	
49 m.	23	ungefähr in dieser Frequenz weiter bis zum Ende.	4,7	Von 6 h. 50 m. hörte ich die Pulsation des Vorhofes (A) mitzuzählen auf, bemerke aber, dass 2 Stunden lang der Vorhof sein eigenes Tempo einhielt, d. h. sich viel rascher als das Ventrikel contrahirte.
52 m.	20		5,7	
50 m.	17		6,0	
7 h. 0 m.	18		5,5	
5 m.	19		5,7	
15 m.	20		6,0	
20 m.	20		5,5	
22 m.	19		6,0	
25 m.	—		—	2 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt, also wieder 0,04 g Bilirubin, mit der früheren Menge bereits 0,12 g. Concentration = 1 : 415.
28 m.	19		6,0	
30 m.	17		6,0	
33 m.	18		5,7	
35 m.	16		4,0	
40 m.	16		5,0	
42 m.	17		5,0	
44 m.	16		4,5	
45 m.	16		4,5	
50 m.	19		4,5	
52 m.	17		4,0	
58 m.	16		3,5	
8 h. 0 m.	14		3,0	
5 m.	10		3,7	
10 m.	11		3,0	
15 m.	6		3,0	
20 m.	4		1,5	
25 m.	3		1,0	
35 m.	0		1,5	Der Vorhof schlug noch 34mal in der Minute. Das Herz wurde vom Apparat entfernt und in normale Blutlösung gebracht. Der Ventrikel erholt sich nicht, während der Vorhof fortfährt zu pulsiren. Er pulsirte noch 1/4 Stunde; darauf wurde der Versuch geschlossen.

Wir ersehen aus diesem Versuch, dass bei schon nicht ganz geringen Dosen Bilirubin (0,04 g auf 50 ccm Blut) keine Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens, sondern eine leichte Erhöhung der Frequenz und auch der Pumpkraft, was wir besonders Bruin gegenüber hervorheben möchten, erfolgt. Erst bei einer Menge von 0,08 g tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz, begleitet von einer Abnahme der Pumpkraft, ein. Aber auch in dieser Zeit sind die Contractionen kräftig. Trotz dieser Menge des Giftes, welche bei taurocholsaurem Natron ausreichen würde, das Herz zum Stillstand zu bringen, schlug das Herz noch 50mal pro Minute. Allerdings wurden die Bewegungen unregelmässig, was schon auf ein Absterben hinweist. Fügte ich noch 0,03 g Bilirubin zu, so änderte sich in der ersten Zeit der Zustand

wenig. Erst allmählig trat Versagung der Herzthätigkeit ein; aber eine ganze Stunde dauerte das Absterben. Ich machte drei derartige Versuche und alle ergaben im Grossen und Ganzen dasselbe Resultat.

Jedenfalls berechtigen mich diese Versuche zu der Behauptung, dass für das Herz die taurocholsauren Salze giftiger sind als die bilirubinsauren. Alle weiteren Wirkungen, welche beobachtet wurden, kann ein skeptischer Leser auf die Wirkung der Natronlauge beziehen, so dass ich sie im Einzelnen nicht discutiren will.

Weiter machte ich Injectionsversuche an Fröschen und Kaninchen. Der Theuerkeit der Präparate wegen konnte ich keine grosse Mengen verwenden; ich injicirte aber immerhin grössere Mengen als Bruin als letale Dosis angiebt und erzielte keine Störungen. Allerdings injicirte ich bei Kaninchen meist nicht in die Vena jugularis, sondern subcutan. Ich habe nämlich während meiner toxikologischen Arbeiten die Beobachtung gemacht, dass Kaninchen wenig geeignet sind zu Versuchen mit intravenösen Injectionen am Hals. Die Operation an und für sich und namentlich das Injiciren in der nächsten Nähe des Herzens hat einen sehr schädlichen Einfluss auf diese schwachen Thiere. Dagegen ist die subcutane Injection auch bei diesen Thieren ganz gut geeignet, die Giftigkeit einer Substanz klar zu stellen. Allerdings muss die Dosis grösser genommen werden. Für taurocholsaures Natron fand ich als tödtliche Dosis bei intravenöser Application 0,35 g, bei subcutaner 0,44 g pro Kilo Kaninchen. Ist nun das Bilirubin wirklich viel giftiger als das taurocholsaure Natron, so musste die tödtliche Dosis viel kleiner als 0,4 pro Kilo ausfallen, was aber keineswegs der Fall war.

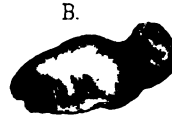
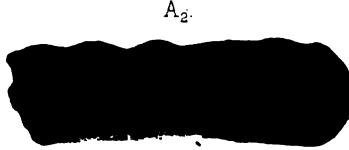
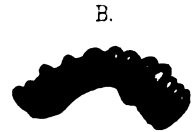
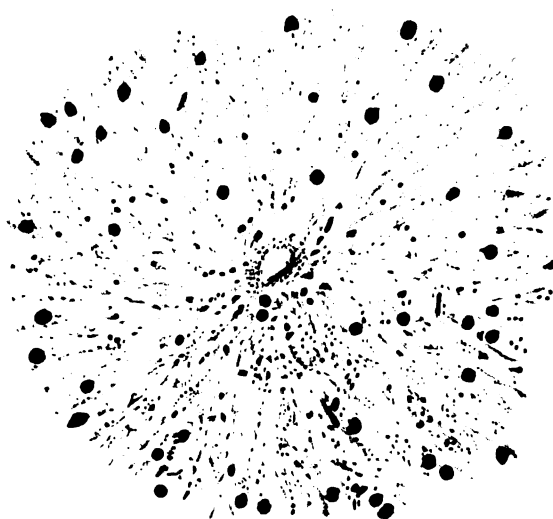
15. IV., 10 h. 30 m. Ein Kaninchen von 820 g erhält subcutan 150 mg Bilirubin injicirt. 11 h. keine Veränderung im ganzen Verhalten des Kaninchens zu sehen. Es erhält daher wiederum 20 mg injicirt. Aber auch jetzt keine Störungen.

Nach 10 Tagen demselben Kaninchen 0,246 g Biliverdin injicirt. Gleich danach traten leichte Störungen ein, nämlich eine gewisse Mattigkeit und Mangel an Esslust. Nach 2 Stunden hat sich das Thier aber bereits erholt, als ob nichts mit ihm geschehen wäre. Zur Controlle wurde einem anderen Kaninchen eine entsprechende Menge taurocholsaures Natron injicirt. Bei diesem trat schon nach einer halben Stunde ein ausgesprochenes Intoxicationsbild auf. Das Thier wurde sehr matt, bekam nach 2 Stunden starken Durchfall, frass im Verlaufe des Tages nichts, zeigte beschleunigte Respiration, hatte starken Durst — kurz, das Thier war entschieden krank.

Ein anderes Kaninchen von 700 g Körpergewicht bekam subcutan injicirt 0,42 g Bilirubin, also **0,6 g pro Kilo.** Das Thier nach einer halben Stunde etwas matt; sonst nichts zu merken. Nach 2 Stunden ist es wieder vollständig gesund, frisst, läuft munter mit den anderen Kaninchen umher etc. Einem anderen Kaninchen wurde zur Controlle eine entsprechende Menge glycocholsaures Natron injicirt. Das Intoxicationsbild stellte sich sofort ein: Mattigkeit, Durchfall, verzögertes Athmen, im Verlaufe von 2 Tagen keine Esslust.

Es kam mir hier hauptsächlich darauf an, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe mit der Giftigkeit der Gallensäuren zu vergleichen; es scheint mir auch nach diesen Versuchen am ganzen Thier eine Berechtigung vorzuliegen, die gallensauren Salze als giftigere Substanzen als selbst die unschädlichsten der Gallenfarbstoffe anzusprechen. Dass das Bilirubin ganz ungiftig ist, will ich nicht behaupten, aber es ist mir un

zweifelhaft, dass die von Bouchard und von de Bruin beobachteten Vergiftungserscheinungen zum grossen Theil auf die zur Lösung nothwendige überschüssige Natronlauge zu beziehen sind. Die bei Menschen mit Gallenretention beobachteten Vergiftungserscheinungen lassen sich ohne Zwang aus den von mir früher untersuchten Wirkungen der gallensauren Salze erklären; die Gallenfarbstoffe, welche ja nur in ausserordentlich geringer Menge vorhanden sind, dabei mit in Betracht zu ziehen erscheint mir durch aus unnöthig oder zum Mindesten die Nothwendigkeit dieser Mitberücksichtigung noch unbewiesen.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stutt.

Centraler Theil eines Leberläppchens bei schwacher Vergrösserung

[illegible]

Stender, Eisen.